

50
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° 224

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Justin-Louis-Eugène BESANÇON

Né à Paris, le 3 juin 1901

**FONCTIONS INTERNES
DU REIN**

Président : M. ROGER, Professeur

MASSON ET C^{ie}
== ÉDITEURS ==

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Justin-Louis-Eugène BESANÇON

Né à Paris, le 3 juin 1901

FONCTIONS INTERNES DU REIN

Président : M. ROGER, Professeur

MASSON ET C^{ie}

== ÉDITEURS ==

I. — *Professeurs :*

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIÈRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	MARCEL LABBÉ.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	NEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MAURICE VILLARET.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANCON.
	ACHARD.
	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	LÉON BERNARD.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — *Agrégés en exercice :*

ABRAMI.	DEBRÉ.	JOYEUX	MULON
ALAJOUANINE.	DOGNON.	LABBE (HENRI)	OBERLING
AUBERTIN.	DONZELOT.	LARDENNOIS	PHILIBERT
BASSET.	DUVOIR.	LEMAITRE	QUENU
BAUDOUIN.	ECALLE	LEROUX	RICHTER Fils
BINET.	FISSINGER	LEVY-SOLAL	SEZARY
BLANCHETIÈRE.	GARNIER	LHERMITTE	VALLERY-RADOT
BROcq.	GATELLIER	LIAN	(Pasteur)
BRULE.	GIROUD	MATHIEU	VAUDESCAL
CADENAT.	HARVIER	MERCIER (FERNAND)	VELTER
CHABROL.	HEITZ-BOYER	METZGER	VERNE
CHIRAY.	HOVELACQUE	MONDOR	OLIVIER
CLERC.	HUTINEL	MOURE	

III. — *Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens :*

BUSQUET	LEQUEUX	RETTERRER	ZIMMERN
GUENIOT	NEVEU-LEMAIRE		

IV. — *Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent :*

ALGLAVE	LAIGNEL-LAVASTINE	LÉRI	PROUST
AUVRAY	LE LORIER	MOCQUOT	SCHWARTZ
CHEVASSU			

V. — *Chargés de cours :*

MAUCLAIRE	CHAILLEY-BERT	LEDoux-LEBARD	WEILL-HALLÉ
FREY			

A LA MÉMOIRE DE NOTRE MAÎTRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL,
NOUS DÉDIONS RESPECTUEUSEMENT CE TRAVAIL.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR G.-H. ROGER,

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE,
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152015_0027

A MA CHÈRE MAMAN.

A MES BEAUX-PARENTS.

A MA CHÈRE FEMME.

A MES ENFANTS.

AVANT-PROPOS

« Certains auteurs, parlant de leurs ouvrages, disent : « Mon livre, mon « commentaire, mon histoire », etc. Ils sentent leur bourgeois qui a pignon sur rue et toujours « chez moi » à la bouche. Ils feraient mieux de dire : « Notre livre, notre commentaire, « notre histoire », etc..., vu que, d'ordinaire, il y a plus en cela du bien d'autrui que du leur. »

(PASCAL : *Pensées*, art. xxiv, § 68.)

Depuis nos premières expériences sur le pouvoir oxydoréducteur du rein, publiées en 1921, M. le professeur G.-H. Roger a constamment soutenu et dirigé nos recherches au Laboratoire de physiologie et nous a honoré, à maintes reprises, de sa collaboration personnelle.

Nous ne saurions trop lui en exprimer notre profonde reconnaissance.

En 1925, à la suite d'expériences sur les ferments du rein, poursuivies sur ses conseils, il nous a encouragé à entreprendre l'étude d'ensemble des fonctions internes de cet organe, d'après les principes mêmes qui l'avaient conduit à démontrer, avec MM. Léon Binet et Jean Verne, l'existence des fonctions internes du poumon.

Les années consacrées à cette étude de physiologie rénale nous ont tout juste permis d'explorer certains points de ce vaste problème ; et encore nous a-t-il fallu mettre en œuvre successivement diverses méthodes susceptibles de nous renseigner sur les fonctions internes du rein.

On ne s'étonnera donc pas si nous consacrons à l'exposé des méthodes d'étude la première partie de ce travail. Ces techniques de recherches sont parfois assez neuves. Aussi, est-ce à leur propos qu'il nous a semblé utile de présenter certaines des modestes données nouvelles que l'état actuel de nos recherches nous permettent de rapporter.

Nous avons jugé nécessaire, pour la compréhension générale du sujet, de consacrer des chapitres à certains groupes de fonctions internes que nous n'avons pas encore pu explorer personnellement. Si l'on veut bien trouver dans ce travail autre chose qu'une revue générale, on nous excusera de les avoir faits plus courts que ne le comporterait leur importance réelle.

*
**

Le meilleur de ce que nous avons mis dans ce mémoire, nous le devons à l'enseignement de nos maîtres, tant au laboratoire qu'à l'hôpital.

Au laboratoire, après la formation première que nous devons à nos maîtres de la Faculté des sciences, nous avons été, depuis le début de nos études, admis à travailler aux côtés de M. le professeur G.-H. Roger. Nous ne savons, mon cher maître, comment vous remercier des marques de votre grande bonté et des précieuses leçons de physiologie que vous nous avez prodiguées.

Comment, aussi, exprimer notre gratitude au maître qui nous a accueilli dans la collaboration la plus intime et à qui nous portons, du fond du cœur, l'affection la plus respectueuse : M. le professeur Maurice Villaret ? Dans l'œuvre qu'il poursuit au laboratoire d'hydrologie et de climatologie thérapeutique, il peut être assuré de notre entier dévouement.

C'est au laboratoire de physiologie de la Faculté que nous avons poursuivi la plupart de nos expériences, dont certaines (recherches sur les graisses iodées) avec la collaboration de M. le professeur agrégé Léon Binet, que nous tenons à remercier tout particulièrement de ses précieux conseils.

C'est également au laboratoire de physiologie que nous avons

mis au point notre technique de perfusion du rein, en collaboration avec M. Henri Bénard, que nous assurons de notre vive gratitude.

Au laboratoire de pathologie générale, notre très cher maître, M. le professeur Marcel Labbé, a dirigé nos investigations sur l'ammonio-formation rénale, avec la collaboration de M. Fl. Nepveux, chef du laboratoire, à qui nous sommes très heureux d'exprimer ici nos remerciements.

Enfin, il nous eût été impossible de poursuivre nos recherches sur l'anastomose urétéro-veineuse et la cytologie du rein en lumière infra-rouge, si nous n'avions pu disposer des ressources de l'admirable laboratoire de la clinique chirurgicale de la Salpêtrière. Notre maître, M. le professeur A. Gosset, qui, si paternellement, nous a soutenu de toutes façons depuis le début de nos études médicales, nous y a largement donné l'hospitalité. Nous y avons travaillé sous la direction de notre ami Ivan Bertrand pour la partie histologique, et avec l'aide éclairée de notre collègue G. Loewy pour la partie chirurgicale. C'est une joie pour nous d'exprimer à tous notre bien vive reconnaissance.

A l'hôpital, nous avons été successivement le stagiaire, l'externe et l'interne de celui dont les travaux ont si magnifiquement éclairé la pathologie du rein : M. le professeur Fernand Vidal. Il nous avait autorisé à publier les recherches sur le rH de la cellule rénale, poursuivies avec M. René Wolff dans son laboratoire. Nous dédions respectueusement à sa mémoire ce modeste travail.

Aux maîtres de notre externat, M. le docteur O. Crouzon, MM. les professeurs A. Gosset et P. Lecène ; aux maîtres de notre internat, MM. le docteur Darré, le professeur Maurice Villaret, le professeur agrégé Pasteur Vallery-Radot, le docteur O. Crouzon, le professeur A. Lemièrre, le professeur Marcel Labbé, nous sommes heureux d'adresser ici l'expression de notre gratitude.

Qu'il nous soit permis de remercier particulièrement celui qui nous a tant appris en matière de clinique des maladies du rein, le professeur A. Lemièrre.

Que M. le professeur Marcel Labbé veuille bien trouver ici le faible témoignage de notre profonde reconnaissance. Nous le remercions tout à la fois de la bienveillance qu'il nous a toujours manifestée et de son enseignement lumineux de la pathologie de la nutrition.

M. le professeur agrégé Pasteur Vallery-Radot, qui nous a si souvent donné de précieux conseils, et M. le docteur O. Crouzon, dont nous avons été l'externe et l'interne, voudront bien trouver ici l'expression de notre respectueux dévouement.

Nous ne saurions enfin oublier, dans notre gratitude, nos maîtres de la Faculté de Strasbourg, en particulier M. le professeur Ambard et M. le professeur Merklen, auprès de qui nous avons passé de trop courts moments, non plus que nos chers conférenciers et amis, MM. les docteurs El. May, Bocage, Marcel Boppe et Raoul Boulin.

FONCTIONS INTERNES DU REIN

I

DÉFINITION DES FONCTIONS INTERNES DU REIN

Il convient, dès le début de ce mémoire, de définir ce que nous entendons par l'expression « fonctions internes du rein ».

Les physiologistes qui se sont occupés de ces fonctions ont employé, pour les désigner, des expressions différentes, suivant l'esprit dans lequel ils poursuivaient leurs recherches.

Brown-Séquard, qui conçut le premier, avec d'Arsonval, l'élaboration, au niveau du rein, de substances absentes dans le sang de l'artère rénale, qualifia cette fonction de *sécrétion interne*. L'idée directrice de ses recherches était, en effet, que l'urémie ne résulte pas seulement de la suppression de l'élimination des déchets du métabolisme, mais de la disparition d'une substance utile sécrétée par le rein.

Biedl, dans son énorme travail consacré aux sécrétions internes, réserve un court chapitre à la « sécrétion interne du rein », ne s'occupant que d'établir si le rein déverse ou non dans le sang des *hormones* possédant certaines propriétés physiologiques.

Nous ne nous proposons pas, dans le présent travail, d'envisager les fonctions internes du rein dans un sens aussi étroit.

Au surplus, Bunge et Schmiedeberg, en révélant le rôle du rein dans la synthèse de l'acide hippurique, n'ont-ils pas montré que cette glande effectue des élaborations internes importantes ? Le produit de ses fonctions glandulaires est rejeté vers l'urine si bien que la synthèse de l'acide hippurique ne constitue pas une sécrétion interne ; mais ce n'est pas non plus une fonction purement excré-

trice, puisque l'acide hippurique n'existe pas dans l'artère rénale de l'animal qui a reçu du benzoate de soude.

Dans son important traité récemment consacré à la physiologie du rein, M. le professeur É. Rathery réserve un chapitre aux « sécrétions internes » de cet organe. Avec juste raison, il ne cantonne pas son étude aux hypothétiques hormones hypertensives ou diurétiques que le rein pourrait former, mais il expose d'autres propriétés de la glande rénale, tels que son pouvoir réducteur, ses actions enzymatiques, etc... Par ailleurs, lorsqu'il étudie la synthèse de l'acide hippurique ou la formation de l'ammoniaque au niveau du rein, cet auteur est amené à parler de la cellule rénale comme « agent sécréteur ».

La conception de F. Rathery sur les sécrétions internes du rein diffèrent donc essentiellement de celle de Brown-Séquard.

A notre sens, il vaut mieux rejeter délibérément l'expression de « sécrétion interne », lorsqu'on parle, par exemple, du rôle ammonio-formateur du rein ; dans ce cas, le produit formé n'est destiné à passer qu'en partie dans la veine rénale (Nash et Bénédict) et la quantité la plus importante de l'ammoniaque formée passe dans l'urine.

Au surplus, l'expression de « sécrétion interne » évoque aussitôt l'idée d'une glande close, et choque manifestement lorsqu'on l'applique au travail d'une glande telle que le rein, dont les fonctions excrétoires sont si importantes.

Aussi, tout récemment, Snapper, ayant à donner un titre à l'ensemble de ses recherches concernant la synthèse de l'acide hippurique, de l'acide phénacéturique, de la β oxydation rénale et de la destruction par le rein des corps acétoniques, a préféré qualifier ces élaborations de *fonctions non excrétoires du rein*.

La formule de Snapper ne nous semble pas irréprochable. Nous aurons précisément à consacrer un chapitre de ce mémoire au retentissement des fonctions internes du rein sur les fonctions excrétoires de cet organe.

De plus, comme nous venons de le remarquer, les substances ainsi formées par le rein sont à peu près en totalité destinées à passer dans l'urine, dans les conditions physiologiques normales, si bien que l'expression de « fonction non excrétoire » donne lieu à une interprétation presque aussi limitative que celle de « sécrétion interne du rein ».

Plus heureuses nous semblent les formules employées par notre maître, M. le professeur G.-H. Roger, pour désigner les fonctions

du poumon qui ne sont pas en relation directe avec l'absorption de l'oxygène ou l'excrétion de l'acide carbonique.

C'est ainsi que, dans un de ses premiers mémoires sur la lipodière pulmonaire, qu'il venait de découvrir avec M. Léon Binet, il qualifie d'*élaboration interne* cette action particulière du poumon sur les graisses. Dans un autre mémoire, il parle de *formations intérieures*. Enfin, un de ses derniers articles avait pour titre : *Les fonctions internes du poumon*.

C'est cette dernière expression que nous retiendrons.

Nous désignerons, sous le nom de *fonctions internes*, les différentes actions glandulaires du rein qui ne se bornent pas à la simple élimination des déchets du métabolisme.

Cette dernière définition peut même être précisée si l'on songe que ces fonctions glandulaires ont pour effet de faire apparaître des substances nouvelles que le sang n'apporte pas au rein. C'est ainsi que l'acide hippurique, absent dans l'artère rénale, se révèle dans l'urine ; c'est ainsi encore que l'ammoniaque (qui se trouve dans l'artère rénale en quantité si minime que certains auteurs ont douté de son existence) se retrouve en quantité importante dans l'urine et même dans le sang de la veine rénale ; c'est ainsi également que le leuco-dérivé du bleu de méthylène injecté chez l'animal se retrouve à l'état de bleu dans les urines.

On peut donc donner des fonctions internes du rein cette deuxième définition :

Les fonctions internes du rein sont celles qui déterminent la formation de substances nouvelles au niveau de cette glande.

HISTORIQUE

La fonction excrétrice du rein est tellement importante (et sa suppression entraîne la mort de façon si rapide, du moins chez les vertébrés supérieurs), qu'elle semble suffire à accaparer toute l'activité des cellules rénales.

L'image simpliste d'un tube urinifère, fonctionnant à la façon d'un filtre, s'était si bien fixée dans l'esprit des anciens physiologistes, qu'ils concevaient volontiers la formation de l'urine comme le passage pur et simple dans les tubes droits d'éléments amenés par le sang de l'artère rénale.

La description même, dès 1876, d'une fonction de synthèse de l'acide hippurique, par Bunge et Schimedeberg, n'avait été retenue que comme un fait isolé, une exception curieuse que les manuels de physiologie reléguaient régulièrement dans un chapitre d'attente, lors de l'exposé des fonctions rénales.

Les mémorables expériences de Bouchard sur la toxicité des urines n'avaient pas, d'une façon générale, éveillé l'idée qu'une portion des substances, dont l'injection intraveineuse d'urine révèle la toxicité, puisse provenir du rein lui-même.

C'est à Brown-Séquard que revient le mérite d'avoir exprimé de façon claire la conception d'une sécrétion interne du rein; dès 1889, il fait jouer un rôle à la suppression de la sécrétion rénale interne dans la physiologie pathologique de l'urémie. Dans ses premiers mémoires, avec d'Arsonval, il cherche la raison pour laquelle les animaux néphrectomisés vivent moins longtemps que ceux auxquels on lie les uretères. Il s'efforce même de démontrer que l'accumulation des principes de l'urine dans le sang n'est pas la cause

déterminante de l'urémie et que c'est le défaut des sécrétions internes du rein qui la provoque. Il pense même pouvoir affirmer que, chez les chiens néphrectomisés, l'injection d'extrait rénal retarde l'évolution fatale de l'urémie.

Bientôt, une ingénieuse série de recherches expérimentales de Lépine établissait une opposition entre les effets de la ligature bilatérale des uretères et ceux de l'injection d'urine ou de macérations de rein. L'auteur donnait à un de ses mémoires ce titre significatif : *Sur une auto-intoxication d'origine rénale*.

E. Meyer, de 1893 à 1898, reprit les expériences de son maître, Brown-Séquard. Dans son mémoire *Sur les faits relatifs à la sécrétion interne du rein*, cet auteur écrit que non seulement l'extrait rénal, en injection, améliore certains symptômes de l'urémie expérimentale, mais que le sang de la veine rénale possède la même influence favorable sur l'état des lapins et des chiens néphrectomisés.

Vitzou, à sa suite, a montré que les injections de sérum de la veine rénale portent à soixante heures et même cent vingt-sept et cent soixante-quatre heures la survie des animaux néphrectomisés, alors que des témoins meurent au bout de vingt-quatre heures.

Si M^{me} Stern a critiqué ces expériences, par contre elles ont été confirmées par E. Manni et Manzini, Ajello et Parascandolo, Mori, Bozzolo, Spineanu, Chatin et Guinard, Fiori, Gayda.

Assez vite, ces premières recherches attirèrent l'attention des cliniciens.

On tenta d'utiliser l'extrait rénal comme agent diurétique. Lépine (1885), Dieulafoy (1892), J. Teissier et Frenkel (1894), Taruella (1900), R. Dubois (1903), Renaut (1903), J. Teissier (1904), Capitan (1904), Rondat et Charrier (1904), Page et Dardelin (1904), Choupin (1905), Renaut (1908), Arquembourg dans sa thèse de Lille (1907) rapportent une série de faits avant tout cliniques qui plaident en faveur du pouvoir diurétique de l'extrait rénal.

C'est là, en effet, ce que les cliniciens semblent avoir surtout retenu des premières études physiologiques sur une sécrétion interne possible du rein. Jusqu'à ces dernières années, on a d'ailleurs encore rapporté à ce sujet une série d'observations intéressantes, admirablement résumées dans le *Précis des Maladies du Rein* de J. Castaigne.

Bientôt l'hypothèse d'autres fonctions internes du rein était soulevée.

C'est en 1898 que Tigerstedt et Bergmann décrivent la produc-

tion par le rein d'une substance hypertensive, déjà soupçonnée par Oliver et Schaefer. Cette substance, qu'ils appellent « *rénine* », se trouverait dans le sérum de la veine rénale.

Leurs expériences sont confirmées par J. Parisot et controuvées par Lewandowski. Crosmarie (dans sa thèse de Nancy, 1902) insiste à nouveau sur les effets vaso-moteurs des extraits du rein.

Dans un autre ordre d'idées, les recherches de Ch. Achard et J. Castaigne, sur l'épreuve de la perméabilité rénale par l'élimination du bleu de méthylène, attirèrent l'attention sur un curieux phénomène : la transformation du leuco-dérivé en substance colorante au niveau de l'épithélium rénal. Dans sa thèse, J. Castaigne décrit très complètement le phénomène et, dès cette époque, admet que les cellules du tube contourné possèdent une influence oxydoréductrice sur le bleu de méthylène. La démonstration expérimentale plus complète ne devait nous être donnée que beaucoup plus tard, en particulier par Abelous, par Gérard, par Turchini, dans sa thèse, et par M. le professeur G.-H. Roger dans ses recherches sur le pouvoir réducteur des tissus.

Ainsi, dès 1900, une série de fonctions internes du rein : fonction formatrice de l'acide hippurique, fonction antitoxique, diurétique, cardiovasculaire, oxydoréductrice etc..., étaient déjà explorées.

Dans les années qui suivirent, le développement des études de chimie biologique devait confirmer et étendre ces premières notions.

C'est tout d'abord A. Gilbert et M. Herscher qui, dans leurs recherches sur l'origine de l'urobiline, soutinrent une théorie rénale de la production de l'urobiline.

Puis toute une série d'études, principalement françaises et allemandes, sur les enzymes présents dans le rein, mettent en lumière l'influence possible de cet organe sur toute une série de substances. Nous ne citons pas ici les nombreux auteurs qui s'occupèrent de cette question, fort importante, comme nous le verrons dans un chapitre ultérieur.

Vers la même époque, à la suite des premières recherches de Lindemann, de Bierry, les expériences de J. Castaigne et F. Rathery, mettent en évidence la production de sécrétions internes spéciales produites par le rein lésé. Ce sont les néphrotoxines, dont ces auteurs font une étude complète et montrent tout l'intérêt du point de vue de la pathologie rénale.

Malgré l'importance de tous ces travaux, il plane dans les traités classiques une espèce de doute sur l'importance de la sécrétion interne du rein. Il est bien certain que beaucoup d'expériences

effectuées avec des extraits glandulaires, des pulpes d'organe, prêtent trop le flanc à la critique. Aussi, jusque dans ces dernières années, les physiologistes ne semblent guère avoir attaché d'importance réelle aux élaborations internes du rein qu'au regard d'une seule fonction : la synthèse de l'acide hippurique. Biedl ne consacre aux sécrétions internes du rein que quelques pages de son énorme traité sur les sécrétions internes; il y fait d'ailleurs une excellente critique des expériences poursuivies sur les animaux néphrectomisés.

Cependant, dans ces dix dernières années, *deux groupes de recherches*, d'une importance capitale, *orientent dans un sens nouveau la question des fonctions non excrétrices de la glande rénale* : ce sont les travaux de Nash et Bénédicte, d'une part, de Snapper et de son école, d'autre part.

C'est en 1921 que Nash et Bénédicte, dans un mémoire très complet, démontrent l'existence d'une fonction ammonio-formatrice du rein. Leurs expériences, extrêmement solides, sont bientôt confirmées par différents auteurs, notamment, en France, par Ambard et Schmidt. D'emblée, cette fonction interne du rein apparaît aux yeux de tous comme très importante, à la lumière des notions nouvelles sur l'équilibre acide-base de l'organisme.

Aussi, dans son récent article du *Traité de Physiologie normale et pathologique*, F. Rathery fait la place large à l'exposé du rôle du rein dans l'équilibre acido-basique, en même temps qu'il réserve d'importants développements à la synthèse de l'acide hippurique et qu'il consacre un chapitre entier aux autres sécrétions internes du rein.

Plus récente encore est la très remarquable série de recherches de M. le professeur Snapper (d'Amsterdam) et de ses collaborateurs sur les synthèses de l'acide hippurique et de l'acide phénacéturique, sur la destruction des corps acétoniques et sur la β oxydation des acides gras à radical aromatique au niveau du rein.

Certes, la synthèse de l'acide hippurique avait fait, depuis la découverte de Bunge et Schmiedeberg, l'objet d'un nombre considérable de travaux. Hoffmann, Munk, Abelous et Ribaut, Wiechowski, Friedman et Tachau et bien d'autres encore, avaient rapporté une importante contribution à la question.

Les cliniciens eux-mêmes (Jaarsveld et Stokvis, Kronecker, Achard et Chapelle, Lewinski, Cappezuoli, Violle, Kinsbury, Morgulis, Pratt et Jahr, Bignami) s'étaient intéressés aux troubles de l'excrétion de l'acide hippurique dans les néphrites.

Mais Snapper, A. Grunbaum et J. Neuberg ont eu le mérite de montrer que la synthèse de l'acide hippurique était complètement indépendante de la fonction d'excrétion et que, chez les néphritiques azotémiques, quand l'acide hippurique n'apparaît pas dans les urines après injection d'acide benzoïque, c'est qu'il est retenu dans le sang : le rein a conservé le pouvoir de le former, mais non de l'éliminer.

Snapper a montré, en outre, que le rein fait la synthèse de l'acide phénacéturique homologue supérieur de l'acide hippurique.

Ce sont encore les travaux de Snapper et de ses collaborateurs qui ont révélé l'existence d'une fonction rénale de destruction des corps acétoniques, fonction que l'on pourrait appeler « céto-diérèse rénale », par analogie avec la lipodiérèse pulmonaire décrite par G.-H. Roger et Léon Binet.

Enfin, en perfusant des reins avec des acides gras à radical aromatique, Snapper a pu mettre en évidence une β oxydation de ces acides au niveau de cette glande.

Ainsi, à l'heure actuelle, en présence de ces expériences nouvelles et extrêmement précises sur les élaborations internes du rein, il n'est plus permis de mettre au second plan ce chapitre si important de la physiologie de cette glande. Bien plus, l'existence d'élaborations aussi capitales pour le métabolisme général que la synthèse de l'ammoniaque ou la destruction des corps cétoniques, confère aux fonctions internes du rein une importance physiologique qui ne le cède en rien à sa fonction excrétrice.

Il y a là, de plus, des résultats dont les conséquences cliniques commencent à peine à être entrevues.

Il y a donc intérêt à se pencher sur les problèmes nouveaux qui surgissent à l'occasion de ces données modernes sur les fonctions internes du rein.

Mais ces problèmes sont d'autant plus difficiles à résoudre que nos procédés d'exploration des fonctions internes de cet organe sont loin d'être aussi faciles à mettre en œuvre que ceux qui concernent sa fonction excrétrice. Jusqu'ici, on ne s'est même jamais occupé de discuter systématiquement la valeur des nombreuses méthodes proposées pour démontrer l'existence, dans le rein, d'une sécrétion interne.

*
**

Aussi c'est par un *exposé des techniques d'étude des fonctions internes du rein* que nous allons commencer la présentation de ce travail.

Puis, dans le chapitre suivant de cette étude, nous exposerons *les principales fonctions internes du rein*, telles qu'elles ressortent actuellement des travaux modernes poursuivis sur cette question.

Nous examinerons ensuite le rôle *physiologique général de la sécrétion interne de cette glande* et le retentissement de cette sécrétion sur d'autres fonctions de l'organisme.

Enfin, après avoir cherché à élucider les *procédés de régulation* de la fonction interne de la glande rénale, nous terminerons cet exposé en nous posant la question de *son rôle en pathologie*.

III

MÉTHODES D'ÉTUDE DES FONCTIONS INTERNES DU REIN

Des renseignements intéressants sur les fonctions internes du rein nous seront donnés par la *physiologie*, l'*histologie* et la *physiologie comparée*.

Nous consacrerons des développements particulièrement importants aux méthodes physiologiques, car ce sont elles qui nous fournissent les données les plus complètes sur les élaborations de la glande rénale.

Parmi les méthodes physiologiques, nous distinguerons deux groupes : les méthodes directes et les méthodes indirectes.

Nous entendons par « méthodes directes » celles qui cherchent à mettre directement en évidence les fonctions internes du rein par l'examen du sang qui le traverse ou de l'urine qu'il forme. Trois méthodes rentrent dans ce groupe; c'est d'abord la comparaison chimique et physiologique des sangs artériels et veineux du rein; c'est ensuite les résultats fournis par la perfusion rénale, effectuée dans des conditions telles que le fonctionnement physiologique de l'organe soit aussi respecté que possible; c'est enfin l'examen comparatif du sang et de l'urine.

Parmi les méthodes physiologiques indirectes, nous distinguerons trois groupes :

a) L'étude comparative des effets de l'anastomose urétéroveineuse, de la ligature des uretères et de la néphrectomie bilatérale

constitue le premier chapitre d'exposition de ces méthodes indirectes;

b) Un deuxième groupe de méthodes indirectes comprend l'étude du tissu rénal *in vitro* et celle des extraits de rein, des enzymes rénaux et des autolysats de la glande rénale;

c) Enfin, nous placerons dans un dernier chapitre les procédés d'étude de la fonction interne qui reposent sur la destruction élective des éléments du rein.

A. — MÉTHODES PHYSIOLOGIQUES DIRECTES D'ÉTUDE DES FONCTIONS INTERNES DU REIN

1. — COMPARAISON DES SANGS ARTÉRIELS ET VEINEUX DU REIN

La comparaison du sang de l'artère afférente et de celui de la veine efférente d'un organe constitue une des meilleures méthodes dont puisse disposer le physiologiste pour l'exploration des élaborations internes.

C'est ainsi que G.-H. Roger et Léon Binet ont pu démontrer directement la lipodiérèse pulmonaire.

C'est par une technique semblable que Loeper et ses collaborateurs ont mis en lumière l'action de différents organes sur la thiémie. C'est encore par ce procédé qu'Abelous et Soula ont montré le pouvoir cholestérinogène de la rate.

La comparaison, au point de vue chimique, du sang de l'artère et de celui de la veine rénale apporte, sur les fonctions internes de cet organe, des renseignements très précis. Par contre, les propriétés physiologiques du sang de la veine rénale ne sont pas encore élucidées de façon définitive.

1° ÉTUDES CHIMIQUES.

A. — FORMATION DE L'AMMONIAQUE.

T.-P. Nash et S.-R. Bénédicet ont démontré de façon directe la formation de l'ammoniaque par le rein, en dosant l'azote ammoniacal simultanément dans le sang de la carotide, celui de la veine cave et celui de la veine rénale. Très régulièrement, ils ont trouvé dans le sang de la veine rénale une quantité d'ammoniaque deux fois supérieure à celle du sang artériel.

Ils trouvent en moyenne, dans le sang artériel, 0 mgr. 088 % d'ammoniaque; dans la veine cave, 0 mgr. 085, et dans la veine rénale, 0,176.

B. — SYNTHÈSE DE L'ACIDE HIPPURIQUE.

En injectant du benzoate de soude chez le chien, on constaterait la présence d'acide hippurique dans la veine rénale. Cependant, les quantités ainsi formées sont peu importantes et il vaut mieux employer la technique de Snapper et Grunbaum, qui consiste à perfuser le rein.

C. — CHOLESTERINOGÉNÈSE.

Les recherches expérimentales d'H. Colombiès ont démontré que le sang qui traverse un rein s'enrichit en cholestérine. Ses expériences ont été confirmées par A. Grigaut et R. Yovanowitch.

D. — ACTION SUR L'ÉQUILIBRE IONIQUE ET MINÉRAL DU PLASMA.

Ces trois groupes de constatations suffisent à mettre en évidence la valeur de la méthode.

Qu'il nous soit permis, cependant, d'insister sur les précautions d'ordre physiologique qu'il convient de prendre dans de telles expériences.

Il faut aborder le rein de préférence par voie abdominale, de façon à atteindre la veine rénale sans avoir à tirailler sur le rein, ni même à le toucher. Il importe, en effet, de ne procéder à aucune manœuvre susceptible d'altérer la fonction de la glande ou de déterminer de la stase sanguine.

Il faut ponctionner la veine plutôt que d'y introduire une canule. Si, en effet, on procède de cette dernière façon, on est amené à arrêter pendant un moment le cours du sang à l'intérieur de l'organe, d'où des modifications cellulaires susceptibles d'influer sur la composition du sang.

Enfin, il faut tenir compte des modifications produites dans l'équilibre chimique du sang simplement du fait qu'il s'agit de sang veineux d'un côté, et de sang artériel de l'autre. Dans bien des cas, en effet, du seul fait que le sang veineux est surchargé en gaz carbonique et a une acidité réelle plus grande que le sang artériel (A. Lumière, M^{me} R.-H. Grange et R. Malaval), des modifications dans l'équilibre ionique ou minéral peuvent se manifester.

Si on laisse le sang stagner dans le rein, pour mettre une canule

dans la veine, on voit de plus se produire des modifications chimiques importantes et notamment, comme nous avons pu le vérifier, une augmentation très considérable de l'ammoniémie.

A la suite des recherches de Léon Binet et René Fabre, qui ont observé une élévation du soufre total du plasma sanguin avec une diminution des sulfates au cours de l'asphyxie, nous nous sommes demandé si le sang veineux rénal subissait des modifications importantes dans son équilibre minéral.

En collaboration avec Ernest Kahane, nous avons, sur deux chiens, mesuré la teneur en sodium, soufre et chlore, du sang total et du plasma oxalaté de l'artère et de la veine rénale. Chez l'un des deux chiens, nous avons, de plus, dosé le potassium.

Voici les résultats de ces expériences :

CHIEN N° 1

Sang total et plasma oxalaté

	Na 0/00	K 0/00	S 0/00	Cl 0/00
	GR.			
Sang artériel.....	3,62	0,65	1,08	3,24
Sang veineux.....	3,52	0,60	0,96	3,22
Plasma artériel.....	4,29	0,16	0,33	3,92
Plasma veineux.....	4,05	0,12	0,51	4,16

CHIEN N° 2

Sang total et plasma oxalaté

	Na 0/00	S 0.00	Cl 0 00
Sang artériel.....	3,30	1,07	3,38
Sang veineux.....	3,14	1,04	3,45
Plasma artériel.....	3,90	0,49	4,12
Plasma veineux.....	4,02	0,68	4,12

D'après ces deux analyses, on voit que, dans l'ensemble, l'équilibre minéral change peu; les chiffres plus bas trouvés dans le sang total de la veine rénale, par comparaison avec ceux de l'artère, pourraient s'expliquer par le passage des éléments minéraux dans

l'urine : mieux vaut avouer que, faute d'expériences plus nombreuses, ils peuvent résulter des erreurs-limites des méthodes.

Seul, le soufre plasmatique augmente nettement, et cette donnée est à rapprocher de celles Tournies par les recherches de Loeper et de ses élèves et des expériences de Léon Binet et René Fabre.

E. — ACTION SUR LES GAZ DU SANG.

Depuis Claude Bernard (1859), de très nombreux travaux ont été poursuivis, par les techniques les plus différentes d'ailleurs, sur le métabolisme gazeux du rein. On en trouvera l'exposé très complet dans le récent traité de F. Rathery (1).

Ce que nous voulons souligner ici, c'est que plus les méthodes d'exploration physiologique et chimique se précisent, *moins on admet que la consommation d'oxygène soit en rapport direct avec la diurèse.*

Barcroft et Brodie avaient déjà montré que si, au cours d'une diurèse provoquée par injection intraveineuse d'urée, il y a un accroissement de la consommation d'oxygène, par contre, ces auteurs n'ont pu trouver aucun rapport entre le volume d'urine sécrétée et celui du gaz absorbé. En collaboration avec Straub, Barcroft avait cru pouvoir démontrer que la diurèse déclanchée par les sulfates s'accompagne d'une augmentation du métabolisme gazeux du rein. Mais les toutes récentes recherches de J.-H. Hayman et C.-F. Schmidt, qui se sont servis de la méthode de Barcroft et Brodie, *démontrent qu'aucune diurèse expérimentale (caféine, urée, sulfates, etc.) n'augmente la consommation d'oxygène par le rein.*

De ces curieuses expériences, Cushny a conclu que la sécrétion des constituants urinaires ne provient pas d'une « action vitale », mais qu'elle résulte d'un mécanisme physique de filtration et de réabsorption.

Si l'hypothèse de Cushny était reconnue exacte, il faudrait admettre que presque tout l'oxygène consommé par le rein sert aux élaborations internes de la glande. Or, le rein utilise dix fois plus d'oxygène que la moyenne des autres tissus de l'organisme humain (Cruishbank et Takenchi).

Nous nous gardons de faire nôtres de pareilles conclusions, ces recherches sur le métabolisme gazeux étant particulièrement délicates et méritant de nouvelles confirmations.

(1) F. RATHERY : *Traité de Physiologie normale et pathologique*, t. III, pp. 438-440. Masson, édit., 1928.

F. — ACTION DU REIN SUR LES SUCRES.

On s'est posé la question de savoir si, dans le diabète phlorizique, la glycosurie dépendait seulement d'une augmentation de la perméabilité du rein au glucose ou d'une production supplémentaire du sucre par le rein.

La première hypothèse a été défendue par von Mering, la deuxième par Levene.

Dans de récentes recherches, T.-P. Nash a constaté que le sang de la veine rénale contient toujours du glucose à une concentration moindre que l'artère, si la fonction rénale subsiste, et que l'administration de phlorizine à l'animal n'amène pas une élévation de la glycémie dans la veine rénale par rapport à celle du sang artériel de la glande.

On sait, d'ailleurs, que le rein consomme du glucose. Il possède, comme le poulmon, un pouvoir glycolytique marqué, qu'on peut mettre en évidence même *in vitro*.

Cette consommation du sucre par les reins est très importante. (S. van Creweld et J. de Haan, Irving.)

Le rein transforme le glucose en acide lactique (Irving).

Cette constatation plaide en faveur d'un travail sécrétoire actif au niveau de la glande rénale et s'oppose aux théories purement physiques de la formation de l'urine.

2° ÉTUDES PHYSIOLOGIQUES.

ACTION DU SANG DE LA VEINE RÉNALE
SUR LA SURVIE DES ANIMAUX NÉPHRECTOMISÉS, LA PRESSIION ARTÉRIELLE
ET LA DIURÈSE.

Aux données précises concernant les différences chimiques observées entre le sang de l'artère et celui de la veine rénale, on pourrait ajouter les expériences un peu anciennes concernant l'action cardiovasculaire, antitoxique et diurétique du sang de la veine rénale.

A la suite des expériences de Brown-Séquard et de d'Arsonval, Vitzou poursuit une série d'expériences concernant l'influence des injections de sérum de veine rénale sur la survie des animaux néphrectomisés.

Il aurait constaté que la survie des animaux ainsi traités était

de trois à huit fois plus grande que celle des témoins. Un de ces animaux survécut cent soixante-quatre heures.

Ces expériences furent confirmées par Spineanu, Fiori, etc. Par contre, elles ne furent pas admises par M^{lle} L. Stern.

Comment agirait dans ce cas le sérum de la veine rénale? D'après J. Teissier et L. Thévenot, on pourrait y mettre en évidence des propriétés antitoxiques vis-à-vis des toxalbumines retenues dans l'organisme par suite de l'imperméabilité rénale. Pour ces auteurs, ce sérum neutralise *in vivo*, chez le lapin, l'action néphrolytique du sérum des brightiques.

A la suite des recherches de Tigerstedt et Bergmann, on a étudié l'effet sur la pression artérielle du sang de la veine rénale.

J. Parisot a observé les effets hypertenseurs du sérum veineux rénal, mais le fait n'a pas été retrouvé par Lewandowsky.

Nous reprendrons cette question dans d'autres chapitres de ce travail et exposerons des expériences montrant qu'un sang ayant passé plusieurs fois à travers un rein normal ne possède pas de propriétés cardiovasculaires bien nettes.

L'effet diurétique du sérum de la veine rénale a été mentionné par nombre de cliniciens. Aussi Turbure, dès 1896, propose l'utilisation de ce sérum dans le traitement des néphrites.

Lavis, Van Bogaert, Spillmann et J. Parisot, et un certain nombre d'autres auteurs, apportent leur contribution à la question.

Nous aurons l'occasion, en étudiant les extraits de rein, d'en rapprocher les expériences récentes de Ch. Richet fils, J.-J. Gournay et Minet sur le pouvoir diurétique du liquide de perfusion alcaline du rein.

Toutes les expériences mériteraient d'être reprises.

Elles ont, certes, beaucoup plus de valeur que celles qui ont été poursuivies avec ses extraits rénaux, plus ou moins purifiés. Sans méconnaître leur portée, on ne peut s'empêcher de signaler les causes d'erreur qui peuvent intervenir dans des études de ce genre.

La survie des animaux néphrectomisés est assez variable, ce qui entache d'erreurs les études statistiques (Biedl).

Bien des facteurs sont susceptibles de modifier l'équilibre sanguin des animaux privés de reins, et il n'a pas encore été démontré que l'injection de sérum de la veine rénale ait véritablement des effets spécifiques qu'on ne retrouve pas dans le sérum d'autres organes.

Nous discuterons longuement, dans un autre chapitre, les expériences concernant les effets cardiovasculaires de substances provenant du rein.

Quant au pouvoir diurétique du sang veineux rénal, la question a été abordée avant tout par les cliniciens, et les documents physiologiques que nous possédons sont encore trop incomplets pour qu'on puisse les accepter sans réserve.

*
**

En conclusion, la comparaison des sangs artériels et veineux du rein nous apporte des renseignements de premier ordre sur les élaborations internes de cette glande.

Nous accordons beaucoup plus de valeur aux données fournies par les analyses chimiques qu'à celles obtenues jusqu'ici par l'expérimentation physiologique à l'aide du sang veineux rénal.

Il y a là, en tous cas, une voie qui ne semble pas avoir été assez suivie jusqu'ici, sans doute parce que l'importance des fonctions internes du rein n'a pas encore été admise d'une façon suffisante.

2. — PERFUSION DU REIN

Il serait superflu d'insister sur les difficultés expérimentales de la perfusion du rein après la magistrale étude qu'en a publiée récemment M. le professeur Rathery, qui s'est basé en grande partie sur ses recherches personnelles poursuivies avec M. le professeur Paul Carnot.

Le rein est, tout d'abord, une glande particulièrement fragile qui comporte une vascularisation très particulière (système porte rénal). Ses éléments histologiques sont extrêmement sensibles aux moindres variations de la température, de la pression, de la composition chimique du sang qui perfuse l'organe.

De plus, le débit sanguin à travers le rein normal est considérable, à tel point qu'il n'est pas un organe de l'organisme, à part les poumons, qui soit si fortement irrigué.

On conçoit donc la difficulté de réaliser une perfusion de cette glande, dans des conditions suffisamment parfaites pour que son fonctionnement soit sensiblement normal.

A. — PRINCIPES GÉNÉRAUX.

Diverses techniques de perfusion ont été proposées pour étudier la sécrétion externe du rein, et certaines d'entre elles, notamment la technique de P. Carnot et F. Rathery, donnent à ce point de vue de remarquables résultats.

Mais si l'on veut aborder l'étude des fonctions internes du rein, à l'aide de la perfusion de cet organe, on se heurte à des difficultés nouvelles qu'il importe de prévoir avant de se lancer dans ce genre d'expériences.

En collaboration avec M. Henri Bénard, nous avons d'abord déterminé les conditions principales qu'exige une perfusion pour l'étude des fonctions internes du rein.

1° *Il faut que le rein seul soit perfusé*, à l'exception de tout autre organe dont les sécrétions internes pourraient modifier la composition du sang perfusant. C'est pourquoi nous rejetons l'emploi de la technique de Starling (*Heart-lung preparation* : dispositif cœur-poumon). Le poumon, par sa fonction externe (excrétion du CO₂) et par sa fonction interne (action sur les graisses, les sucres, le calcium, etc.) (G.-H. Roger et Léon Binet), est susceptible de modifier profondément la composition du sang, et l'on ne sait plus, dans un tel dispositif, la part qui revient au poumon et celle qui appartient au rein lorsqu'on analyse le sang total de la perfusion. Si l'on prélève seulement le sang qui sort de la veine rénale, avant la traversée pulmonaire, on observe seulement les modifications imprimées à la composition du sang par un seul passage à travers le rein : autant, dans ce cas, comparer simplement le sang de l'artère et de la veine rénale sur l'animal intact.

2° *Il y a intérêt, en effet, à ce que le même sang repasse plusieurs fois à travers le rein.*

On peut espérer ainsi qu'il s'enrichit en principes actifs déversés par la glande dans les vaisseaux. Nous avons eu l'occasion de vérifier la justesse de ce principe, à plusieurs reprises : par exemple, en étudiant l'action du rein sur le saccharose.

3° *Il y a intérêt à perfuser l'organe avec aussi peu de sang que possible*, et cela pour la même raison que précédemment ; il y a intérêt à ne pas diluer les principes actifs de la sécrétion interne du rein.

4° *Il ne faut pas qu'il y ait la moindre fuite du sang perfusant.* En effet, toute perte du sang qui perfuse le rein entraîne de graves difficultés pour l'appréciation *quantitative* des modifications chimiques imprimées aux éléments du sang par les fonctions internes de la glande.

5° *Enfin la fonction excrétrice doit pouvoir être vérifiée, à titre de contrôle de l'intégrité fonctionnelle de la glande rénale au cours de la perfusion.* Il est indiscutable que l'appréciation de la fonction de concentration du rein est le meilleur procédé que nous connaissons pour apprécier la vitalité de cet organe.

Ces conditions étant posées, nous ne pouvions employer sans modification la technique de Paul Carnot et F. Rathery.

Nous nous sommes cependant inspiré largement de la plupart de ses caractéristiques.

La technique que nous avons mise au point, avec la collaboration de M. Henri Bénard, comporte trois perfectionnements essentiels :

- a) La récupération du sang de la circulation collatérale du rein ;
- b) Le dispositif de réglage de la pression veineuse dans la veine rénale ;
- c) Une simplification mécanique des dispositifs de perfusion par l'utilisation de la seringue à transfusion de sang de Jubé.

B. — TECHNIQUE DE LA PER- FUSION DU REIN POUR L'ÉTUDE DES FONC- TIONS INTERNES.

Nous décrirons successivement notre appareil, le liquide de perfusion, la technique d'isolement du rein et la conduite de la perfusion proprement dite.

1° L'APPAREIL.

L'appareil que nous avons monté, et dont nous reproduisons la photographie (fig. 1) et le schéma (fig. 2), comprend essentiellement :

- a) *Un dispositif manométrique* destiné à régler la pression du liquide de perfusion ;
- b) *Un réservoir* pour ce liquide ;
- c) *La chambre d'irrigation du rein ;*
- d) *L'appareil d'oxygénation ;*

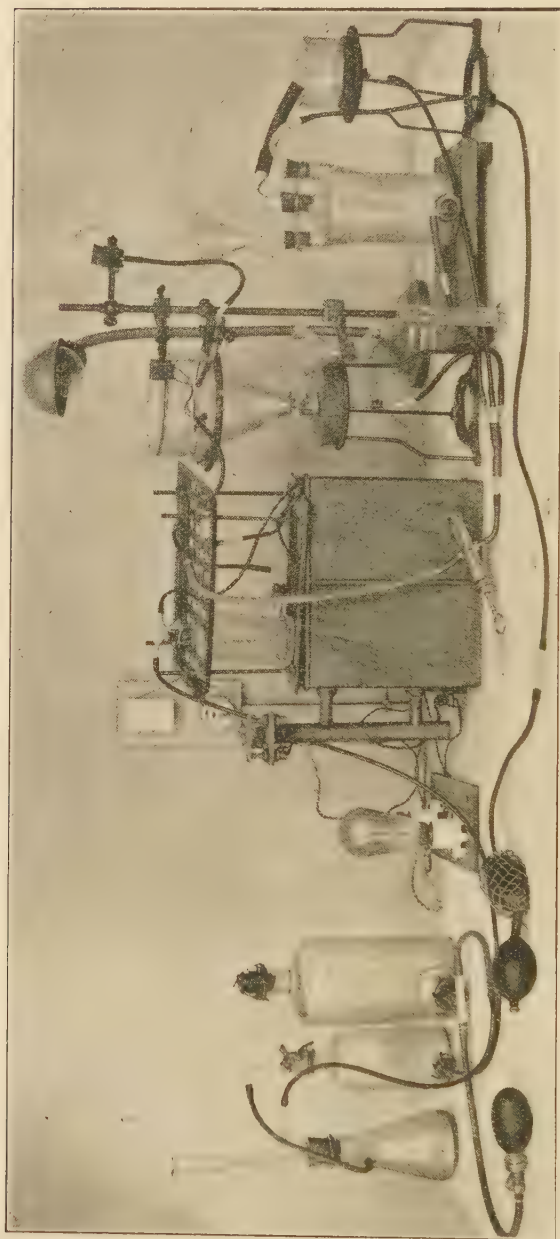


FIG. 1. — Appareil de perfusion du rein.
(Henri Bénéard et L. Justin-Besançon.)

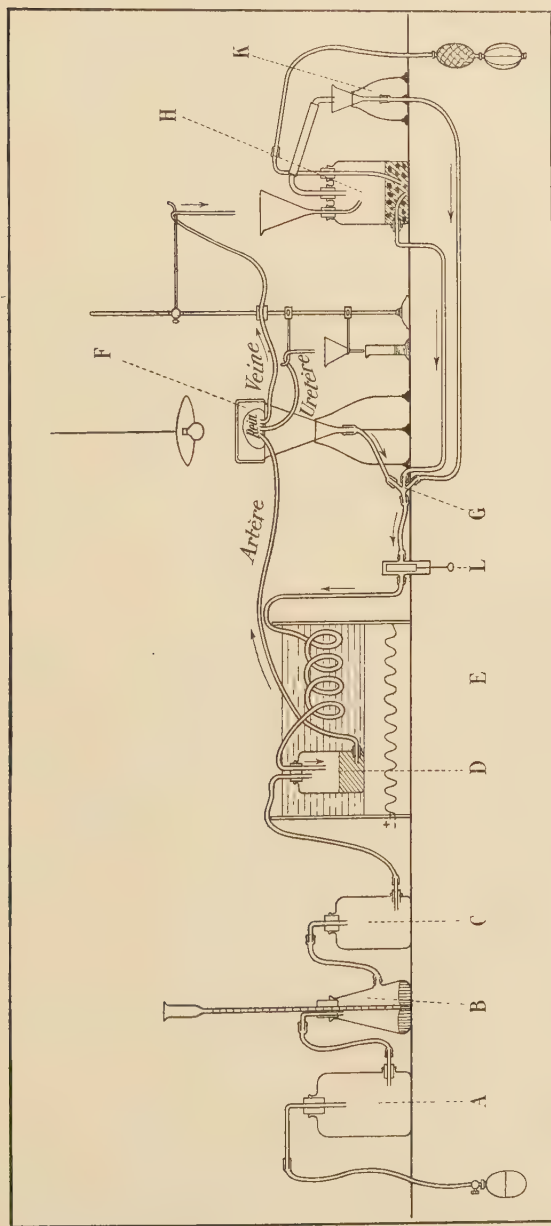


FIG. 2. — Schéma de l'appareil de perfusion du rein.
(Henri Bénard et L. Justin-Besançon.)

a) *Le dispositif manométrique* comprend trois flacons :

— le premier (*A*), aussi large que possible, est destiné à amortir les coups de pompe de la soufflerie, qui est simplement la poire en caoutchouc fort du sphygmomanomètre de Vaquez ;

— le deuxième flacon (*B*) est un manomètre à mercure, constitué simplement par un flacon épais, garni de mercure, dans lequel plonge un tube gradué en centimètres ;

— le troisième flacon (*C*) est destiné à éviter tout reflux du sang sur le mercure.

b) *Le réservoir du sang* comprend un flacon (*D*) d'une contenance de 400 centimètres cubes seulement. A sa partie inférieure, un tube de verre prélève le sang destiné à perfuser le rein. A sa partie supérieure aboutissent deux tubes : l'un amenant l'air sous une pression déterminée, le deuxième ramenant le sang de l'appareil d'oxygénation.

Ce dispositif nous semble propre à éviter toute sédimentation des hématies.

Le réservoir est placé dans un thermostat électrique (*E*) à 38°-38°5.

c) *Chambre d'irrigation du rein et dispositif des canules.*

La chambre d'irrigation (*F*) est constituée par un hamac d'étamine forte sur lequel repose le rein. Ce hamac, serti dans un cercle de cuivre, est recouvert d'un cristalliseur de verre, portant une échancrure pour l'arrivée des canules artérielle, veineuse et urétérale, de façon à éviter toute dessiccation de la surface du rein et à maintenir autour de lui une température constante.

Dans ce but, une lampe électrique placée au-dessus du cristalliseur entretient dans la chambre d'irrigation une température de 38° environ.

Le sang, qui s'écoule continuellement par les veines perforant le cortex, maintient l'humidité nécessaire dans cette chambre. Ce sang tombe dans l'entonnoir situé au-dessous du hamac d'étamine et va rejoindre le tube à trois branches (*G*) par lequel il retourne dans la circulation générale.

Nous ne saurions trop insister sur ce dispositif de récupération du sang des veines perforant le cortex.

Les recherches histologiques de notre maître, M. le professeur Maurice Villaret, poursuivies avec son maître A. Gilbert, celles de Jean Demoor, M^{lre} Peiser et M. Bruer, Hendrix et Renauld, les descriptions de Nobécourt et celles, plus récentes, de Duncan et

M. Morisson, de Mac Callum, ont attiré l'attention sur l'importance de cette circulation collatérale du rein *chez le chien*.

Les recherches d'A. Gilbert et Maurice Villaret ont montré qu'au cours du syndrome d'hypertension portal expérimental, il se produisait une forte dilatation de cette arcade veineuse qui siège sous l'écorce du rein. Tout récemment, E. Dicker et Ch. Andersen ont vérifié que des éléments veineux très importants, chez le chien, sortent le long de la convexité du rein, remontent le long des lombes et vont regagner les veines sous-diaphragmatiques.

Dans toute perfusion destinée à étudier les fonctions internes du rein, et lorsqu'on utilise le rein du chien, il est donc indispensable de recueillir avec soin ce sang de la circulation collatérale et de le ramener dans le circuit de l'expérience. D'ailleurs, d'après E. Dicker et Ch. Andersen, le sang qui sort par ces veines n'aurait pas les mêmes propriétés chimiques que celui de la veine rénale et, notamment, n'aurait pas le même pH.

Il faut également insister sur la façon dont on place les canules dans les différents vaisseaux du rein.

Pour l'artère, il y a intérêt à se servir d'une canule métallique analogue à celle qu'on introduit dans la saphène pour anesthésier le chien à la chloralose. On peut, en effet, lier solidement l'artère sur cette canule, ce qui empêche celle-ci de glisser sous l'influence de la forte pression du sang artériel.

La canule veineuse, qui ne doit pas subir de fortes pressions, mais assurer un fort débit sanguin, doit être aussi large que possible : la veine rénale d'un chien de 15 kilogrammes admet facilement une canule de 2 millimètres de diamètre intérieur. Cette canule doit être courte et être suivie d'un tube de caoutchouc dans lequel elle glisse à frottement doux ; on peut ainsi tendre la veine en faisant coulisser le tube en caoutchouc. Toute couture ou torsion de la veine compromet en effet fortement la perfusion.

Quant à la canule urétérale, elle doit pénétrer profondément dans l'uretère, presque jusqu'au bassin.

Enfin, détail absolument essentiel dans une bonne perfusion rénale, nous avons institué un *dispositif de réglage de la pression veineuse*.

Il est facile de se rendre compte que le moindre changement dans la pression de la veine rénale influe immédiatement sur le volume du rein, qui se distend. On sait que l'hypertension veineuse réalisée au cours des cardiopathies s'accompagne d'une congestion rénale et de troubles de la diurèse. Tout récemment,

E.-W.-H. Cruickshand et K. Tankenchi ont vérifié expérimentalement les effets de ce changement dans la pression veineuse sur la circulation et le métabolisme gazeux du rein.

Nous avons donc surveillé avec soin la circulation veineuse de retour de la glande. Nous avons déjà indiqué le système très simple qui permet à la veine rénale d'être toujours tendue, et nous avons insisté sur le calibre de la canule veineuse. Le tuyau de caoutchouc qui sort de la veine remonte sur une hauteur qu'on peut régler à 10 centimètres environ, le long d'un support, avant de laisser couler au dehors le sang veineux. Ainsi, notre rein est perfusé non seulement sous une pression artérielle constante, mais avec une pression veineuse connue.

d) *Dispositif d'oxygénation.*

Le sang qui sort de la canule veineuse tombe dans l'entonnoir de l'appareil d'oxygénation (*H*). Ce brassage mécanique commence déjà à assurer l'hématose. L'appareil d'oxygénation proprement dit est composé d'un flacon à trois ouvertures supérieures. La première portant l'entonnoir d'arrivée du sang, la deuxième recevant d'une soufflerie l'air qui vient barboter au fond du flacon garni de billes de verre, enfin une ouverture médiane, très large, laisse partir la mousse déterminée par le brassage du sang. Cette mousse vient se condenser dans un entonnoir spécial (*K*), d'où le sang est ramené dans le circuit général.

De la partie inférieure du flacon d'oxygénation part le tube de retour du sang.

Ainsi le sang qui a passé à travers le rein se répand en définitive dans trois appareils. La plus grande partie va au flacon d'oxygénation; une portion moins importante, provenant de la circulation collatérale du rein, tombe dans l'entonnoir placé sous l'organe; enfin 2 à 3 centimètres cubes par minute proviennent de la condensation de la mousse qui résulte de l'oxygénation.

e) *Appareil de récupération et de circulation.*

Ces trois portions du sang de perfusion viennent se rejoindre dans un tube, en forme de trident (*G*). Le manche creux de ce trident sert à le raccorder avec une seringue de Jubé (*L*).

Ainsi, tout le sang provenant du rein aboutit à cette seringue et est continuellement remis en circulation. L'emploi de la seringue de Jubé constitue, à notre avis, un des gros perfectionnements de notre technique. Elle simplifie en effet, d'une façon considérable,

la circulation du sang dans l'appareil. Bien paraffinée, elle ne se bloque à aucun moment pendant toute la durée de l'expérience.

Son principal avantage, c'est qu'elle permet de calculer constamment le débit du sang qui perfuse le rein. Chaque coup de pompe correspond en effet à 5 ou 10 centimètres cubes, suivant les dimensions de la seringue. Ainsi un aide vérifie à tout moment le débit sanguin du dispositif.

Le sang qui sort de la seringue de Jubé regagne le réservoir de l'appareil, non sans avoir auparavant passé dans un serpentin qui baigne dans le thermostat électrique à 38°. Ainsi le réservoir de sang reçoit toujours un liquide déjà amené à la température désirée par la perfusion à travers le rein.

Une précaution essentielle consiste à surveiller continuellement le niveau du sang dans le réservoir, de façon à éviter que, par inattention, il ne se vide, et que de l'air soit entraîné dans la canule artérielle.

f) Maniement de l'appareil.

Il faut avoir soin, avant toute expérience, de nettoyer l'appareil avec de l'eau chlorurée sodique isotonique : cette précaution est particulièrement utile lorsqu'on fait des recherches sur l'ammonioformation rénale, car toute trace de matière organique restant dans l'appareil pourrait déterminer la persistance d'un reliquat ammoniacal.

Lorsqu'on a rempli le réservoir avec le sang, il faut purger l'air contenu dans le tuyau d'adduction à la canule artérielle.

Enfin, au cours de la perfusion, il suffit de vérifier simplement la pression marquée par le manomètre à mercure et le niveau du sang dans le réservoir.

2° LIQUIDE DE PERFUSION.

Nous avons éliminé systématiquement le liquide de Ringer, le sang dilué et le sang défibriné, qui modifient nettement le fonctionnement normal du rein.

Nous nous sommes donc servi de sang pur, et comme nous n'avions besoin que d'une quantité de 300 à 400 centimètres cubes, nous avons pu nous servir du sang de l'animal même qui fournit le rein à perfuser, sans avoir besoin de saigner un autre animal.

Dans des recherches de contrôle, nous nous sommes servi de sang hirudiné (hirudine de Sachsse). Nous ne trouvons aucun avantage à l'emploi de cette substance, qui détermine de la vasoconstriction rénale (Barcroft et Brodie).

Comme le conseillent P. Carnot et F. Rathery, nous avons employé du sang citraté à 4 ‰.

Il faut s'assurer qu'à la fin de la perfusion le sang ne subit pas des modifications trop importantes du pH. Ces variations de pH ne semblent pas avoir une importance considérable sur l'excrétion urinaire (Chujiro Nakagawa), mais elles sont susceptibles de déterminer des modifications vaso-motrices, et de plus, comme nous le verrons, elles influent considérablement sur les fonctions internes du rein.

3° LE PRÉLÈVEMENT DU REIN.

Un isolement du rein, bien conduit, constitue un des points capitaux d'une bonne perfusion. Il faut choisir un chien de 15 kilogrammes environ. Il y a intérêt à aborder le rein gauche, le rein droit ayant plus souvent une artère bifurquée très précocement ou une double artère. La libération d'un rein doit être faite très délicatement, en évitant tout traumatisme. On commence à le dégager de sa loge par le bord convexe, puis, après avoir sectionné son ligament supérieur, on va rechercher l'artère rénale près de l'aorte, en se gardant bien de disséquer la région hilare. On dénude seulement l'artère dans son segment para-aortique, puis on dissèque la terminaison de la veine rénale dans la veine cave. A ce moment, on sectionne rapidement l'artère, entre deux pinces, sans ligature, et on introduit dans son bout rénal une canule métallique, du modèle de celle dont on se sert pour faire des injections dans la veine saphène.

Aussitôt que la canule est en place dans l'artère, on y fait passer rapidement 20 centimètres cubes de sang citraté à 38°, et, ayant remis le mandrin dans la canule artérielle, on sectionne aussitôt la veine entre deux pinces, puis l'uretère, et on porte le rein sur l'appareil de perfusion. Il ne doit pas s'écouler plus d'une à trois minutes entre le moment où l'artère a été sectionnée et celui où le rein est perfusé dans l'appareil.

4° CONDUITE DE LA PERFUSION.

On ne doit pas amener immédiatement le sang sous une trop forte pression dans le rein; il est prudent d'élever la pression de 5 à 18 centimètres de mercure en une à deux minutes. La perfusion s'établit ainsi sans à-coup et le sang s'écoule à une vitesse croissante, par la canule veineuse. On risque moins ainsi de déterminer des ruptures capillaires.

La pression artérielle au cours de la perfusion sera maintenue entre 18 et 20 centimètres de mercure.

Le débit sanguin à travers le rein constitue un point essentiel d'une bonne perfusion.

Barcroft et Broddie admettent que, chez le chien, le rein débite 2 centimètres cubes de sang par gramme et par minute. Dans nos expériences, le rein d'un chien de 15 kilogrammes, sous une pression artérielle de 20 centimètres de mercure, débite environ 125 centimètres cubes à la minute.

Dans les expériences de Snapper, les débits varient entre 50 et 150 centimètres cubes à la minute, la pression artérielle oscillant entre 16 et 28 centimètres de mercure.

Il faut également éviter toute interruption dans la perfusion. L'écoulement de l'urine doit être observé d'une façon régulière. On constate toujours, au début, une courte période anurique qui ne doit pas dépasser trois à quatre minutes. Dans une perfusion bien faite, on doit voir au bout de ce temps apparaître la première goutte d'urine, jaune, non hématique et non albumineuse. Il faut également se méfier des débits urinaux trop abondants d'urine claire, surtout en fin de perfusion : c'est là un indice de souffrance du parenchyme rénal. C'est pour cette raison que, si l'on veut être sûr de ne pas léser le rein en même temps que d'éviter la méthémoglobinisation du sang perfusé, il y a intérêt à ne pas poursuivre la durée de l'expérience au delà d'une heure et même, dans certains cas, au delà de quarante-cinq minutes.

C. — VÉRIFICATION D'UNE PERFUSION CORRECTE.

Nous nous sommes assuré de la correction de notre technique par des examens histologiques et chimiques.

a) *Vérification histologique.*

On ne doit observer, après perfusion, aucun œdème du glomérule, aucune altération au niveau des cellules du tube contourné, ni d'hémorragie interstitielle.

b) *Vérification de l'urine.*

La meilleure preuve que nous puissions donner, à l'heure actuelle, d'un fonctionnement physiologique du rein, c'est de contrôler sa fonction de concentration.

Il ne suffit pas, en effet, de recueillir du liquide par l'uretère, il faut encore que ce liquide ait tous les caractères d'une urine normale. A ce point de vue, il ne faut pas se contenter de constater l'absence d'hémoglobine ou d'albumine. Il faut encore que l'urine ait, tout au moins au début, une teinte jaune qui diminue nettement d'ailleurs vers la fin de la perfusion. Il est nécessaire que le débit urinaire ne soit ni trop fort, ni trop faible. *Mais il faut surtout que le liquide recueilli par l'uretère ait concentré l'urée du sang perfusant.*

En moyenne, nous avons trouvé que l'urine sécrétée contenait dix à quinze fois plus d'urée que le sang perfusant, c'est-à-dire 2 à 3 grammes par litre. Dans une expérience où nous avons ajouté au sang perfusant 2 grammes d'urée, nous avons recueilli quelques centimètres cubes d'une urine contenant 28 grammes d'urée par litre. Nous avons également fait sur notre rein isolé l'épreuve de la concentration de la phénolsulfonephtaléine. Cette épreuve est également positive, en ce sens qu'on trouve dans l'urine cinq à six fois plus de phénolsulfonephthaléine qu'il n'y en a dans le sang perfusant.

D. — *DISCUSSION DE LA TECHNIQUE.*

Trois points dans la technique que nous proposons mérite d'être particulièrement critiqués : l'emploi du citrate de soude, la section des connexions nerveuses, le passage du même sang à plusieurs reprises à travers le rein.

a) *L'emploi du citrate* a l'inconvénient d'immobiliser l'ion calcium, ce qui peut avoir pour effet de changer l'équilibre minéral à l'intérieur du rein. D'autre part, l'adjonction du citrate de soude augmente les corps tampons du sang.

Cependant, comme l'ont déjà fait remarquer Paul Carnot et

F. Rathery, c'est encore le sang citraté qui donne les meilleurs résultats dans cette technique de perfusion. La large expérience qu'on a de l'emploi du citrate de soude chez l'homme démontre tout au moins son innocuité relative.

b) *La section des connexions nerveuses* peut avoir des inconvénients, mais elle a également ses avantages. Elle permet d'affirmer que tous les phénomènes observés se passent en l'absence du contrôle du système nerveux.

Nous verrons notamment que, grâce à cette section des nerfs du rein, nous avons pu montrer que la formation de l'ammoniaque était dominée par un facteur humoral.

c) *Le passage du même sang à plusieurs reprises*, au cours de la perfusion, a été critiqué par M^{lle} Gabriels. Ses expériences attendent d'ailleurs encore confirmation et, comme l'a remarqué Rathery, si l'on ne fait pas repasser dans l'organe le liquide qui l'a parcouru une fois, on peut se demander si, en agissant de la sorte, on ne s'éloigne pas plus en réalité des conditions habituelles de la sécrétion normale. D'ailleurs, dans le dispositif « cœur-poumon » de Starling, et dans toutes les autres expériences de perfusion, le même sang passe plusieurs fois à travers le rein. Tout ce qu'on peut affirmer, c'est qu'une telle méthode n'altère pas le jeu des fonctions internes, puisque la synthèse de l'acide hippurique, l'inversion du saccharose, la production de l'ammoniaque, etc., continuent à se faire lors de ces passages succesifs.

E. — REMARQUES SUR LA
CIRCULATION DU SANG
ET L'EXCRÉTION DE
L'URINE AU COURS DE
LA PERFUSION DU REIN.

Le rein perfusé est extrêmement sensible aux différentes substances susceptibles de modifier l'état de sa vaso-motricité.

La perfusion avait été d'ailleurs employée déjà, à de multiples reprises, par Starling et T.-B. Verney pour étudier l'action vaso-constrictrice ou vaso-dilatatrice de différentes substances.

En perfusant le rein à l'aide de notre méthode, il est extrêmement facile d'étudier exactement la vaso-motricité rénale. Il suffit de

calculer le débit du sang veineux pendant un temps déterminé, avant et après la mise en circulation de la substance à étudier.

Nous avons pu constater ainsi que l'adjonction de 1 milligramme d'adrénaline à 300 centimètres cubes du sang perfusant produisait une vaso-constriction telle qu'elle arrêta à peu près complètement la circulation du sang. L'acétylcholine détermine une légère augmentation du débit sanguin, beaucoup moins forte avec l'histamine. Par contre, le nitrite d'amyle, même à l'état de traces, détermine une énorme augmentation du débit sanguin à travers le rein.

D'autre part, nous avons pu vérifier, dans nos expériences de contrôle sur le fonctionnement de la sécrétion externe, l'effet annoncé par P. Carnot et F. Rathery dans leurs expériences sur la sécrétion de l'urée, du chlorure de sodium et du glucose.

Comme ces auteurs, nous avons constaté que le taux de l'urée dans l'urine est toujours supérieur au taux de l'urée dans le sang; le chlorure de sodium, d'après nos chiffres, est éliminé, en général, à un taux légèrement supérieur à celui du sang.

Enfin au cours d'expériences poursuivies avec M. J. Verne, sur l'action du rein sur les graisses, nous avons eu l'occasion de perfuser trois fois le rein additionné de graisses colorées au Soudan à saturation et émulsionnées dans le sang de perfusion. Dans ces conditions, nous avons toujours vu l'urine se colorer assez fortement en rouge, coloration liée à la présence de particules graisseuses microscopiques n'ayant aucune tendance à se rassembler en gouttelettes graisseuses.

Ces faits confirment les expériences histologiques de M. J. Millot sur l'existence d'une fonction d'élimination des graisses dans le rein des mammifères carnivores.

F.— RÉSULTATS.

La technique sur laquelle nous venons de nous étendre longuement méritait d'être mise au point avec soin. Elle constitue, en effet, une méthode remarquable d'étude des fonctions internes du rein. Nous allons en donner quelques exemples d'après nos recherches personnelles.

1° *Inversion du saccharose.*

Nous allons avoir l'occasion d'exposer que la pulpe rénale du

chien a la propriété d'invertir le saccharose. Or, lorsqu'on fait passer à travers le rein un sang chargé de saccharose, on constate la production de sucre réducteur en très grande quantité et beaucoup plus rapidement que lorsqu'on se contente de faire macérer un fragment de rein dans la solution de ce dissacharide.

2° Avec MM. Léon Binet et René Fabre, nous avons recherché si le rein possédait la propriété d'attaquer les graisses. Il nous a été facile, en ajoutant du lipiodol émulsionné au sang de perfusion, de constater la mise en liberté d'iode libre.

3° Formation de l'ammoniaque.

En collaboration avec M. Henri Bénard, nous avons recherché si le rein perfusé était capable d'effectuer la synthèse de l'ammoniaque, comme l'ont décrit Nash et Bénédict.

Nous exposerons en détail nos recherches dans la deuxième partie de ce travail. Voici, dès maintenant, quelques-uns de nos résultats :

FORMATION D'AMMONIAQUE DANS LE SANG DE PERFUSION DU REIN DE CHIEN ISOLÉ

(technique d'Henri Bénard et L. Justin-Besançon)

Perfusion de sang artériel normal

Sang avant perfusion	Milligrammes d'azote ammoniacal dans 1000 centimètres cubes de sang		Azote ammoniacal total dans l'urine émise pendant la perfusion
	Sang témoin laissé à l'étuve à 38° (pendant la durée de la perfusion)	Sang après perfusion	
Chien 1 : 1,12.	1,70	5,04	2,6
Chien 2 : 1,12.	1,38	3,36	—
Chien 3 : 1,20.	—	4,40	—
Chien 4 : 1,86.	1,96	3,04	3,12
Chien 5 : 2,12.	2,70	6,15	1,3
Chien 6 : 2,28.	2,90	7,16	2,3

4° Action sur l'équilibre minéral.

En collaboration avec Henri Bénard et Ernest Kahane, nous avons recherché l'action du rein perfusé sur l'équilibre minéral du plasma. Voici le résultat d'une expérience :

Fonctions internes du rein.

INFLUENCE DE LA PERFUSION SUR L'ÉQUILIBRE MINÉRAL
(En grammes, par litre.)

	Na	Ca	S	Cl
	GR.			
Plasma art. oxalaté avant perfusion	4,2	tr.	0,49	3,9
Plasma art. citraté après perfusion	5,2	0,14	0,68	3,8
Urine	5,5	0,31	0,45	1,6

L'augmentation du soufre dans le plasma, après perfusion, n'est peut-être pas due à une action glandulaire, mais peut résulter simplement de la veinosité du sang ; les expériences, poursuivies par M. Léon Binet et René Fabre, ont montré, en effet, que le plasma du sang asphyxique contenait plus de soufre que le plasma normal.

5° *Recherches sur le pouvoir oxydo-réducteur.*

En se servant de colorants ayant un rH voisin du bleu de méthylène (thionine, bleu de méthylène) et ajouté au sang de perfusion, on constate que le rein perfusé continue à exercer sur ces substances son action oxydo-réductrice. A remarquer qu'il est difficile de faire varier dans le sens alcalin le pH du sang de chien, pour observer l'influence de l'alcalinité sur le pouvoir réducteur. Nous avons constaté, en effet, que l'élévation du pH détermine rapidement des phénomènes d'hémolyse dans le sang du chien.

A ces expériences personnelles, nous pourrions ajouter celles poursuivies par Snapper et Grunbaun.

C'est sur des reins perfusés que Snapper a poursuivi les recherches d'une grande portée qui établissent :

1° Que le rein de l'homme effectue parfaitement la synthèse de l'acide hippurique ;

2° Que le rein possède le pouvoir de détruire complètement les corps acétoniques (acide diacétique et acide β oxybutyrique) ;

3° Que le rein effectue facilement la β oxydation des acides gras à radical aromatique, tels les acides phényl-propionique, phényl-butyrique, etc...

Les résultats obtenus par la perfusion sont infiniment supérieurs à ceux que fournit l'étude de l'action de fragments de rein *in vitro*.

En collaboration avec M. Henri Bénard, nous avons vérifié la différence qui existe entre le pouvoir de synthèse de la pulpe rénale et celui du rein perfusé, en prenant pour objet d'étude la formation de l'acide hippurique.

Nous perfusions un rein avec 200 centimètres cubes de sang contenant 2 grammes par litre de benzoate de soude et la même quantité de glycolle.

Pendant ce temps, nous plaçons à l'étuve l'autre rein réduit en pulpe, dans la même quantité de sang additionnée du même poids de glycine et de benzoate de soude. Au bout de quarante minutes, on constate par formol-titration que la quantité de glycolle disparu dans le rein réduit en pulpe n'atteint pas 5 % de celle que le rein perfusé a autolysé.

En conclusion, la technique de perfusion du rein, appliquée à l'étude des fonctions internes de cette glande, constitue un des procédés d'exploration les plus précieux, à la condition de ne tenir que des résultats fournis par des perfusions irréprochables.

3. — EXAMEN COMPARATIF DU SANG ET DE L'URINE

L'examen comparatif du sang et de l'urine constitue une des méthodes les plus précieuses d'étude des fonctions excrétrices du rein. On est arrivé dans cet ordre de recherches jusqu'à la précision mathématique (constante d'Ambard).

Par contre, ces techniques sont loin de rendre le même service pour l'étude des fonctions internes du rein. Il est souvent beaucoup plus difficile qu'on ne le pense d'affirmer que telle substance présente dans l'urine n'existe pas dans le sang et que, par conséquent, le rein a dû intervenir d'une façon active dans sa production. L'insuffisance des techniques chimiques est le plus souvent à la base de cette incertitude : nous n'en voulons de meilleur exemple que les données classiques sur l'élimination urinaire de l'ammoniaque. On avait trouvé dans le sang des quantités d'ammoniaque sans doute peu élevées, mais très suffisantes pour expliquer son excrétion urinaire; il a fallu le perfectionnement des méthodes chimiques de dosage de cette base volatile pour faire naître la conception d'une ammonio-formation rénale.

Cependant, dans certains cas, l'examen comparatif du sang et de l'urine constitue une méthode excellente pour l'appréciation des

fonctions internes du rein. Tantôt on s'est préoccupé de rechercher dans l'urine une substance sûrement absente dans le sang, tantôt les quantités d'un corps quelconque qu'on trouve dans l'urine sont telles que, si on les compare au taux de ces mêmes corps dans le sang, on est amené à conclure de toute évidence que le rein est intervenu dans leur fabrication. Nous allons donner des exemples de ces deux groupes d'observations.

*1° LA SUBSTANCE PRÉSENTE
DANS L'URINE N'EXISTE
PAS DANS LE SANG.*

Nous citerons nos expériences sur l'élimination rénale du bleu de méthylène, telles que nous les avons rapportées dès 1922 ; puis nous rappellerons certaines recherches classiques sur la synthèse de l'acide hippurique.

*A. — RECHERCHE DU BLEU DE MÉTHYLÈNE DANS LE SANG.
SON PASSAGE DANS L'URINE SOUS LA FORME OXYDÉE.*

On savait, depuis les recherches d'Erlich, que le bleu de méthylène circule dans le sang à l'état de leuco-dérivé.

J. Castaigne, qui a consacré à ce sujet d'importantes expériences, était arrivé à cette conclusion extrêmement intéressante que le leuco-dérivé est transformé en bleu (forme oxydée) au niveau des tubuli par une action oxydante des cellules épithéliales. Or, la démonstration de l'existence dans le sang d'un leuco-dérivé du bleu de méthylène n'est pas facile à fournir. Albarran et Léon Bernard n'avaient pu déceler directement la présence du dérivé incolore dans le sérum de sujets ayant reçu des injections de bleu de méthylène ; mais, en injectant ce sérum à d'autres animaux, ils avaient vu apparaître la coloration bleue dans les urines de ces derniers.

En collaboration avec E. Schulmann, nous avons montré les difficultés spéciales d'isolement du chromogène dans le sang de l'homme et des animaux injectés avec le bleu de méthylène. Si, en effet, on essaie de le révéler par oxydation directe, en chauffant le sérum avec de l'acide acétique, on détermine une coagulation des protéines qui adsorbent le bleu dès sa formation : le filtrat est totalement incolore. Nous avons montré, de plus, qu'un très grand nombre de déféquants donnent des précipités protéiniques qui

adsorbent le bleu. Ainsi agissent le réactif de Patein, celui de Denigès, celui de Tanret, l'acide sulfo-tungstique, l'acide phosphomolybdique.

Les sels de métaux lourds, tel le bichlorure de mercure, donnent des précipités albuminoïdiques qui ne retiennent pas complètement le bleu.

Mais, en opérant avec l'acide trichloracétique, dans des conditions de concentration que nous avons déterminées exactement, nous avons pu obtenir des filtrats absolument incolores et contenant cependant tout le leuco-dérivé.

Le dosage colorimétrique, que nous en avons proposé, nous a permis d'établir, pour le bleu de méthylène, une constante sécrétoire que laissaient prévoir les travaux d'André Weill.

La conclusion de nos recherches n'est donc pas simplement qualitative, mais quantitative. Non seulement nous vérifions que le leuco-dérivé est transformé en bleu au niveau du rein, mais nous constatons qu'aucune quantité du colorant n'est détruite et que tout le leuco-dérivé peut être transformé en bleu.

Voilà donc un exemple de l'application de la méthode comparative du sang et de l'urine : nous pouvons ainsi affirmer que le rein possède une fonction oxydante qui se traduit par la transformation du chromogène du bleu de méthylène, qu'on retrouve à l'état de colorant dans les urines.

B. — RECHERCHE DE L'ACIDE HIPPURIQUE DANS LE SANG ET L'URINE.

Depuis les recherches de Bunge et Schmiedeberg, on sait qu'en injectant du benzoate de soude à un animal sain on détermine le passage dans les urines d'acide hippurique, alors qu'on ne peut pas révéler cette substance dans le sang.

Voilà donc un deuxième exemple d'une substance qui n'existe pas dans le sang et qui se trouve en assez grande abondance dans les urines : le rôle du rein est donc là encore manifeste.

On peut donner une démonstration supplémentaire du phénomène en recherchant ce qui se passe lorsqu'on empêche l'excrétion urinaire soit en liant les uretères, soit en déterminant une néphrite azotémique expérimentale : dans les deux cas, on observe la rétention dans le sang d'acide hippurique (Snapper).

2° LA SUBSTANCE PRÉSENTE
DANS L'URINE N'EXISTE
DANS LE SANG QU'A UN
TAUX INFIME.

Quand on relit le mémoire original de Nash et Bénédicte (1921), on constate que l'idée directrice qui les a conduits à rechercher une fonction ammonio-formatrice du rein, c'est la constatation dans le sang de quantités d'ammoniaque trop minimales pour expliquer l'excrétion ammoniacale urinaire.

Toute la première partie de leur mémoire est, en effet, consacrée à une étude critique des procédés d'appréciation de l'ammoniémie; en appliquant une méthode plus parfaite, ils arrivent à cette conclusion que la quantité d'azote ammoniacal présente dans le sang artériel est sûrement inférieure à 1 milligramme par litre. « En admettant, remarquent-ils (1), que le débit sanguin à travers le rein soit de 150 centimètres cubes par minute pour 100 grammes de tissu rénal et que le poids total du tissu rénal soit de 300 grammes, la quantité de sang qui passe à travers le rein en vingt-quatre heures est de 648 litres. En supposant que 100 centimètres cubes de sang artériel contiennent 0,1 milligramme d'azote ammoniacal et que ce dernier soit complètement extrait du sang par le rein, l'excrétion totale d'azote ammoniacal dans l'urine, par vingt-quatre heures, serait de 0 gr. 648. Cette quantité est assez proche de celle qu'on trouve chez l'individu normal; mais la quantité d'ammoniaque indiquée dans le sang artériel est nettement plus haute que celle que l'on trouve habituellement, et il est inconcevable que le travail rénal d'excrétion de l'ammoniaque ait un rendement de 100 %. De plus, un taux si bas de l'ammoniaque dans le sang ne correspond pas du tout aux autres valeurs de l'ammoniaque urinaire trouvé dans des conditions pathologiques ou après injections d'acide. Par conséquent, trois possibilités se présentent :

« 1° Ou bien la teneur du sang en ammoniaque est plus élevée que celle que nous admettons ;

« 2° Ou bien l'ammoniaque ne se trouve pas dans le sang en nature, mais engagé dans une combinaison dont le rein peut le libérer ;

(1) T.-P. NASH jr. et S.-R. BÉNÉDICT : « The ammonia content of the blood, and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism » (*Journ. of Biol. chem.*, vol. XLVIII, n° 2, p. 469, oct. 1921).

« 3° Ou bien le rein lui-même forme l'ammoniaque qu'il élimine. »

Les recherches expérimentales ultérieures de Nash et Bénédicte, confirmées en France par Ambard et Schmid, devaient justifier le bien fondé de la troisième hypothèse.

Voilà donc l'exemple de l'application de la méthode d'étude comparative du sang et de l'urine indirecte pour découvrir une fonction interne du rein. Cependant, cette technique mérite d'être complétée par d'autres procédés d'exploration de la glande rénale. Nash et Bénédicte eux-mêmes n'ont pas manqué de confirmer leur hypothèse d'une façon beaucoup plus directe en dosant l'ammoniaque dans le sang de l'artère rénale et dans celui de la veine efférente de la glande.

B. — MÉTHODES PHYSIOLOGIQUES INDIRECTES D'ÉTUDE DES FONCTIONS INTERNES DU REIN

I. — EFFETS COMPARÉS DE LA NÉPHRECTOMIE BILATÉRALE, DE LA LIGATURE DES URETÈRES ET DE L'ANASTOMOSE URÉTÉRO-VEINEUSE

Si le rein est un organe purement excréteur, dont toute la fonction se réduit à puiser certains matériaux dans le sang pour en former l'urine, les expériences ayant pour effet d'empêcher l'élimination des constituants de l'urine doivent aboutir aux mêmes résultats que celles qui ramènent ses éléments dans le sang.

Autrement dit, on doit observer les mêmes effets physiologiques à la suite de la néphrectomie bilatérale, de la ligature des uretères ou de l'anastomose entre les uretères et les veines.

Si, au contraire, le rein possède des fonctions internes importantes, s'il sécrète des substances particulières ou s'il modifie profondément les matériaux qu'il emprunte au sang, les résultats physiologiques de ces trois groupes d'opérations doivent être différents.

C'est cette seconde hypothèse que l'expérimentation vient en partie confirmer: elle met en évidence quelques dissemblances entre les résultats des trois types d'expériences citées.

La comparaison entre leurs effets peut donc constituer une méthode indirecte d'étude des fonctions internes du rein. Mais l'existence de ces dernières fonctions peut se manifester dans deux sens opposés :

Où bien le rein sécrète des substances nuisibles à l'organisme: la ligature des uretères et l'anastomose urétéro-veineuse doivent alors entraîner la mort de façon plus rapide que la néphrectomie bilatérale ;

Ou bien le rein diminue la toxicité de certains déchets du métabolisme ou sécrète des substances utiles au jeu normal des autres organes : auquel cas l'ablation des deux reins doit entraîner des troubles plus précoces que les deux autres opérations.

En fait, ces deux hypothèses renferment chacune, comme nous le verrons, une part de vérité : les fonctions internes du rein, explorées par ces méthodes, se révèlent donc multiples.

Mais, de plus, deux des techniques proposées, l'anastomose urétéro-veineuse et la ligature des uretères, méritent une critique sévère des résultats qu'elles apportent : elles sont loin de respecter intégralement les fonctions internes du rein en supprimant sa sécrétion externe. C'est ce que nous allons tout de suite exposer avant d'établir une comparaison entre ces trois groupes de méthodes.

1. — LES ANASTOMOSES URÉTÉRO-VEINEUSES

Au cours de l'année 1926, trois physiologistes, en trois pays différents : A. Ozorio de Almeida, au Brésil ; Ernst-Th. Brücke, à Innsbrück, et M. le professeur G.-H. Roger, à Paris, conçurent l'idée de réaliser l'anastomose de l'uretère avec une veine, dans le but d'étudier les effets physiologiques du déversement continu de l'urine dans la circulation sanguine.

L'honneur d'avoir publié la première méthode revient à A. Ozorio de Almeida, qui la fit connaître dès mai 1926 à l'Académie brésilienne des sciences.

E.-Th. Brücke publia ses recherches au XII^e Congrès international de physiologie de Stockholm.

Enfin, M. le professeur G.-H. Roger nous associa à ses expériences dans le dessein de les voir publier dans notre thèse.

A. — *TECHNIQUE DE L'ANASTOMOSE URÉTÉRO-VEINEUSE.*

Les techniques employées par ces auteurs diffèrent complètement les unes des autres.

Cette question de technique est extrêmement importante.

Aussi, dès nos premiers essais, sous la direction de M. le professeur G.-H. Roger, nous avons dû rechercher un laboratoire spécia-

lement outillé où nous puissions travailler en collaboration avec un chirurgien et disposer d'un matériel rigoureusement aseptique: nous avons trouvé ces conditions réalisées dans le laboratoire de M. le professeur A. Gosset, à la clinique chirurgicale de la Salpêtrière, et avec la collaboration de notre collègue G. Loewy.

La question de technique est capitale dans la réalisation de l'anastomose urétéro-veineuse. Il importe, en effet, que l'opération ne mette pas l'animal en état de shock. Il faut réaliser la continuité entre l'uretère et la veine dans les conditions les meilleures, pour que l'urine puisse facilement passer dans la veine et que le sang ne reflue à aucun moment dans l'uretère, où il aurait tendance à former un caillot. Théoriquement, d'ailleurs, l'anastomose urétéro-veineuse ne doit déterminer ni stase urinaire, ni reflux intra-urétéral du sang, puisque la pression normale de l'urine dans les uretères (16 centimètres d'eau environ) est supérieure à la pression sanguine dans la veine cave inférieure.

Pas moins de six techniques peuvent être proposées. Deux ont été publiées: celle de A. Ozorio de Almeida et celle de Brücke, reprise par Hartwich et Hessel, Galehr et Ito. Nous allons décrire les quatre autres d'après nos recherches personnelles.

1° TECHNIQUE DE A. OZORIO DE ALMEIDA.

Le principe intéressant de la technique de A. Ozorio de Almeida, c'est qu'il réalise l'anastomose entre les uretères et la veine fémorale par un tube qui fait un coude en dehors de la cavité abdominale.

Le gros avantage de cette technique, c'est qu'on peut ainsi recueillir facilement l'urine sécrétée par les reins au cours de l'expérience et qu'on peut constamment vérifier la perméabilité du dispositif. Incontestablement, tant au point de vue de l'étude expérimentale de la sécrétion externe que pour la facilité de l'exécution, cette technique mérite d'être retenue.

On introduit dans chaque uretère une canule métallique. Chacune de ces canules se prolonge par un tube de caoutchouc à parois épaisses, d'une vingtaine de centimètres de longueur. On suture en deux plans la paroi abdominale en laissant l'extrémité des tubes sortir hors de l'abdomen. Ces tuyaux de caoutchouc sont alors reliés aux deux branches d'un tube métallique en Y, dont la troisième, prolongée aussi par un tube en caoutchouc, se termine par une canule en métal ou en verre qu'on introduit dans le bout central

d'une veine fémorale. On a eu soin de lier à l'avance l'extrémité périphérique de la veine. La canule est immobilisée en bonne position dans la veine, par fixation aux muscles voisins à l'aide d'un point de suture. La plaie cutanée fémorale est fermée, de sorte que la canule veineuse reste couverte par la peau et les plans superficiels.

On peut vérifier chaque jour la perméabilité du dispositif en injectant du sérum artificiel dans la direction de la canule veineuse, en même temps qu'on recueille les urines sécrétées par le rein.

La seule précaution est évidemment de maintenir un pansement aseptique parfaitement adapté, de façon que le chien ne puisse atteindre les tubes d'anastomose.

2° TECHNIQUE DE BRÜCKE.

La technique de Brücke est plus chirurgicale. Elle consiste à prélever avec l'uretère un losange de la paroi vésicale à l'endroit où s'abouche le conduit urétéral. Puis on isole la veine iliaque primitive et, l'ayant incisée, on suture les bords de l'incision au lambeau vésical, auquel est abouché l'uretère.

Une variante de la technique de l'auteur consiste à couper complètement, en biais, la veine iliaque et à suturer là encore les bords du lambeau vésical aux bords de l'incision de la veine.

Cette technique semble être très inférieure à celle d'Ozorio de Almeida. Brücke signale que, dans de nombreux cas, il se produit une thrombose veineuse au niveau de l'orifice de l'uretère.

3° TECHNIQUE DE G.-H. ROGER ET L. JUSTIN-BESANÇON.

Avec M. le professeur G.-H. Roger, nous avons utilisé les canules de Payre, dont Tournade et Chabrol se servent pour réaliser l'anastomose surrénale-jugulaire. Nous avons ainsi réalisé l'anastomose entre l'uretère *droit* et la veine splénique, en profitant de la longueur du pédicule splénique chez le chien.

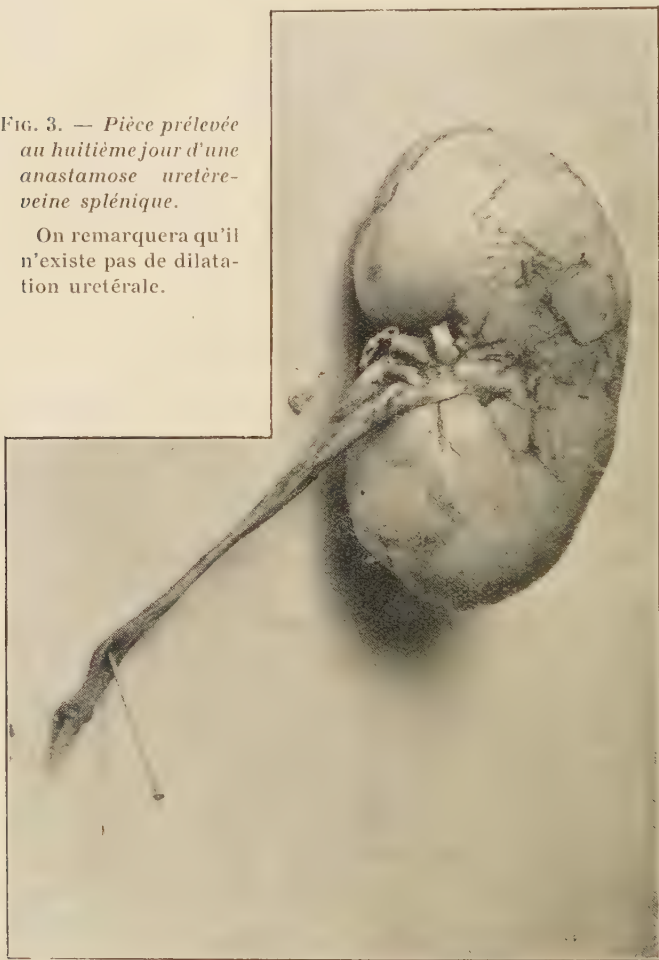
Après avoir sectionné l'uretère, on le retourne en doigt de gant sur une canule de Payre et on introduit celle-ci dans la veine splénique, de sorte que l'épithélium urétéral se trouve en contact avec l'endothélium veineux.

Nous avons ainsi obtenu une anastomose fonctionnant parfaitement et déversant l'urine dans le territoire de la veine porte, ce qui

présente un intérêt particulier. Sur la pièce anatomique, on ne constate aucune dilatation de l'uretère ou du bassinet (fig. 3).

FIG. 3. — Pièce prélevée au huitième jour d'une anastomose urétéro-veine splénique.

On remarquera qu'il n'existe pas de dilatation urétérale.



4° TECHNIQUES DE G. LÖEWI ET L. JUSTIN-BESANÇON.

En collaboration avec G. Loewy, nous avons réalisé trois variétés de techniques qui se rapprochent à la fois de celle de Brücke et de celle de A. Ozorio de Almeida.

Comme Brücke, nous cherchons à anastomoser l'uretère avec la veine après le plus court trajet possible, de façon à diminuer les chances de thrombose, l'expérience montrant que celles-ci sont d'autant plus fréquentes que l'urine arrive moins rapidement dans le courant sanguin. Mais, comme Ozorio de Almeida, nous nous servons d'une prothèse intermédiaire entre l'uretère et la veine, pour faciliter l'opération et la rendre moins longue.

Nous avons ainsi réalisé trois opérations de type différent. Dans la première, nous réunissons les uretères de chaque côté à une canule de Carrel, en forme de rateau, dont l'une des branches conduit à la veine cave inférieure.

Dans la deuxième, à l'aide d'un tube en caoutchouc fort, du type de celui de la sonde d'Einhorn, nous réunissons chaque uretère avec la veine iliaque correspondante.

Enfin, dans une troisième variété de technique, que nous recommandons particulièrement, nous réalisons une opération analogue à celle du deuxième type, mais d'un seul côté, en ayant eu soin d'exécuter une néphrectomie unilatérale deux mois auparavant.

Voici le détail de nos procédés opératoires :

PREMIÈRE TECHNIQUE

1° *Préparation de l'appareil d'anastomose* (fig. 4).

Cet appareil comprend essentiellement une canule de Carrel, telle qu'on s'en sert pour réaliser l'irrigation continue des plaies à l'aide du liquide de Dakin. On adapte sur la grosse branche de cette canule un tube de caoutchouc très épais, long de 4 à 5 centimètres et fermé par une ligature à l'autre extrémité. Sur les trois autres branches, on fixe des tubes de caoutchouc plus fins portant de petites canules en verre pour les uretères et la veine cave.

On remplit tout cet appareil d'anastomose avec du sérum physiologique citraté.

2° *Anesthésie à l'éther*. Animal placé en position de Trendelenburg.

3° *Laparotomie médiane sous-ombilicale* dépassant l'ombilic vers le haut. On incise le péritoine pariétal postérieur et on isole l'uretère droit. Puis on isole l'uretère gauche et on l'attire à droite, à travers une brèche pratiquée dans la base du mésocôlon pelvien, la masse intestinale étant réclinée à gauche. On dissèque ensuite la veine cave sur une longueur de 6 centimètres au-dessus de sa bifurcation d'origine. On lie les deux veines lombaires qui s'abouchent dans la face postérieure de la veine cave à ce niveau, par des fils de soie passés en anse sous les veines, très près de leur abouchement, et on sectionne les veines lombaires entre les deux ligatures.

4° On introduit chacune des deux petites canules latérales de l'appareil d'anastomose respectivement dans chaque uretère. On les maintient en place en fixant l'uretère sur elles avec un fil de soie et on lie le bout inférieur de l'uretère.

5° On introduit la canule centrale dans la veine cave inférieure dont on a lié le segment distal (1).

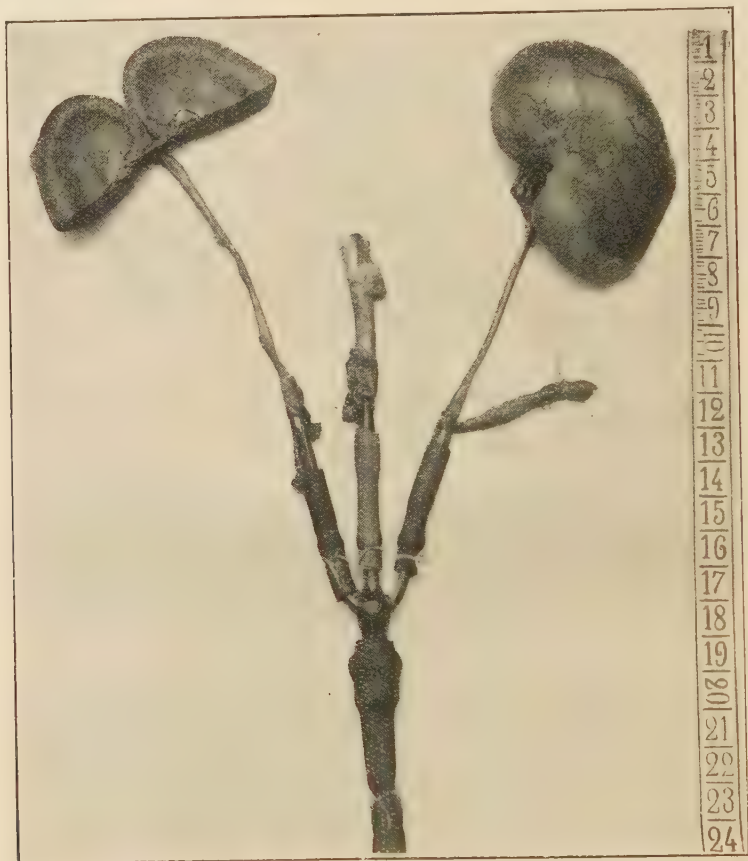


FIG. 4. — Pièce prélevée au cinquième jour d'une anastomose urétéro-veineuse bilatérale.

La canule centrale de l'appareil de prothèse est fixée à un fragment de la veine cave inférieure.

Un des reins est ouvert pour montrer l'absence de dilatation des voies d'excrétion.

6° On attire vers la paroi abdominale antérieure le tuyau de caoutchouc à paroi épaisse, fixé à la canule de Carrel, et on le fixe à demeure sous la peau par un point de suture.

(1) La ligature de la veine cave inférieure est assez bien supportée par le chien, à condition d'être effectuée au-dessus de l'abouchement des veines rénales (A. Gosset et P. Lecène).

7° On vérifie l'hémostase ; on suture la paroi en deux plans, péritonéal et musculaire, à la soie ; enfin, on suture la peau et on panse simplement avec une compresse stérile, recouverte de collodion.

DEUXIÈME TECHNIQUE

1° *Anesthésie à l'éther.*

2° *Introduction dans chaque uretère d'une canule en verre munie d'un tube en caoutchouc, suivant le procédé que nous allons décrire dans la troisième technique ; on conduit ces tubes respectivement dans chacune des veines iliaques de chaque côté, comme nous allons l'exposer dans la technique suivante.*

TROISIÈME TECHNIQUE

L'opération est faite en deux temps sous anesthésie à l'éther.
Premier temps. — Néphrecto-



FIG. 5. — Pièce prélevée au troisième jour d'une anastomose uretère-veine iliaque.

On remarque l'anse, vers l'arcade crurale, que décrit le tube de prothèse intermédiaire.

mie unilatérale du rein gauche, par voie lombaire, avec ligature de l'uretère près du bassin.

Deuxième temps. — Deux mois après cette néphrectomie, on pratique l'anastomose urétéro-veineuse sur l'uretère droit.

1° *Laparotomie médiane sous-ombilicale.* — On met l'animal en déclive ; on

place des écarteurs et on refoule par des compresses la masse intestinale vers le diaphragme.

On recherche l'uretère droit et on incise le péritoine pariétal postérieur juste au-dessus de lui. L'uretère isolé est chargé sur une lanière de gaze.

2° *On dissèque* la veine iliaque externe, la terminaison de la veine hypogastrique et la veine iliaque primitive. On lie et on sectionne entre deux ligatures la veine hypogastrique au niveau de sa réunion avec la veine iliaque externe. On lie la veine iliaque externe au niveau de l'arcade crurale. On dispose ainsi d'un long segment veineux mobile, constitué par la veine iliaque externe, suivie de la veine iliaque primitive, ce qui facilite la suite de l'intervention.

3° *On prépare l'appareil de prothèse.* — Celui-ci est composé d'un tube de caoutchouc très épais (du type de celui de la sonde d'Einhorn). Ce tube peut se coudre sans obturer sa lumière.

A chaque extrémité de ce tube de caoutchouc, on introduit une minuscule canule en verre ayant la forme d'une double olive, l'une entrant dans le tube de caoutchouc, l'autre destinée à pénétrer dans l'uretère ou la veine. Cette canule se maintient dans le tube de caoutchouc sans ligature. On remplit ce tube avec une solution de sérum citraté et on le pince au milieu, avec une serre-fine, pour maintenir le liquide en place à l'intérieur du tube.

4° *On introduit la canule de verre* située à l'une des extrémités du tube en caoutchouc dans le long segment veineux constitué par la veine iliaque externe suivi de la veine iliaque primitive, et on le fixe par une ligature à la soie. Puis on fait décrire au tube de caoutchouc une courbe à convexité inférieure l'amenant jusque près de l'arcade crurale, où on le maintient par une anse de soie plate. De la sorte, le tube de caoutchouc se trouve placé dans la direction du courant veineux ; il vient décrire un anse au niveau de l'arcade crurale et remonte vers la terminaison de l'uretère droit. On incise celui-ci après avoir lié son segment inférieur et l'on introduit l'autre extrémité du caoutchouc muni de sa canule de verre dans la lumière du conduit urétéral. On l'y maintient en serrant avec un fil de soie la paroi de l'uretère sur la canule de verre.

B. — DISCUSSION DES TECHNIQUES.

L'avantage de la première technique est de permettre le prélèvement de l'urine sécrétée au cours de l'anastomose urétéro-veineuse. Il suffit, à travers la peau, de ponctionner le tube en caoutchouc très épais à demeure dans le tissu cellulaire sous-cutané à l'aide d'une aiguille fine. On recueille ainsi une urine parfaitement claire qui ne doit pas contenir de sang.

Mais comme nous avons surtout pour but l'étude des fonctions internes du rein, et que nos recherches ne portaient pas sur les modifications de l'urine, mais sur celles du sang, nous avons abandonné cette première technique, qui offre l'inconvénient d'être trop longue à réaliser. On peut, en outre, lui reprocher de créer, par la ligature de la veine cave inférieure, un traumatisme trop considérable.

C'est pour la même raison que nous ne recommandons pas la

deuxième technique. L'expérience nous a montré, en effet, que le point capital, dans l'exécution de l'anastomose urétéro-veineuse, c'est de réaliser cette opération rapidement, de façon que l'animal soit le moins possible en état de shock. C'est là, à notre avis, une condition essentielle pour obtenir une survie de longue durée, qui permette d'étudier les modifications chimiques du sang.

Aussi nous recommandons la troisième technique. Elle peut être appliquée aussi bien lorsqu'on laisse les deux reins en place, un seul ayant son uretère abouché dans une veine, que lorsqu'on supprime totalement l'excrétion de l'urine, en ayant enlevé un rein deux mois auparavant et en anastomosant avec une veine l'uretère de l'autre.

Un point très important, à notre avis, c'est le remplissage du tube d'anastomose avec du sérum citraté et l'orientation, dans le sens du courant veineux, du tube de caoutchouc qui est raccordé à la veine : de la sorte, on diminue les risques de thrombose de la veine au niveau de l'anastomose.

Une bonne anastomose urétéro-veineuse réalisée suivant cette troisième technique ne doit pas demander plus d'une demi-heure, depuis le moment où l'on commence l'anesthésie jusqu'à celui où le chien se réveille.

C. — RÉSULTATS DE L'ANASTOMOSE URÉTÉRO-VEINEUSE.

Il faut distinguer de façon absolue deux groupes d'expériences :

1° Celles où un seul uretère étant abouché dans une veine, le rein de l'autre côté, continue à sécréter normalement l'urine.

2° Celles où toute excrétion urinaire est supprimée, soit que les deux uretères déversent leur urine dans le sang, soit qu'un seul soit anastomosé avec une veine, l'autre rein étant enlevé.

1° ANASTOMOSE URÉTÉRO-VEINEUSE AVEC CONSERVATION DE L'EXCRÉTION URINAIRE.

Les modifications physiologiques réalisées après cette opération ont été étudiées en détail par Ernst-Th. Brücke, puis par ses collaborateurs, O. Galehr et T. Ito, et par Hartwich et Hessel).

Ces recherches aboutissent à cette conclusion d'une importance

considérable : le déversement continuels dans le sang de l'urine d'un seul rein détermine très rapidement la mort, avec des phénomènes urémiques, malgré la conservation de la fonction excrétrice de l'autre rein.

A. Résultats expérimentaux : l'intoxication néphrogène. — Dès le soir de l'opération, les animaux sont très abattus, apathiques, ne quittent plus leur niche, refusent toute nourriture et vomissent.

La survie est assez courte et ne dépasse guère ordinairement trente à quarante heures. Le chien qui vécut le plus longtemps résista sept jours (Hartwich et Hessel).

Dès le deuxième jour, on constate une grosse diminution de la quantité d'urine émise. Quelques chiens, au contraire, présentent une diurèse importante. Mais cette diurèse aqueuse ne s'accompagne pas d'élimination de quantités proportionnelles de déchets urinaires.

Il y a une curieuse dissociation entre l'élimination de l'eau, celle de l'urée et celle des autres substances de déchet. L'azotémie monte notablement et passe de 30 à 40 centigrammes avant l'opération, à 1 gr. 20 et même 4 grammes au moment de la mort. Mais cette élévation du taux de l'urée n'est jamais plus considérable.

Par contre, ce qui est absolument constant et sur quoi insistent beaucoup les physiologistes allemands, c'est la rapidité avec laquelle augmentent dans le sang les corps phénoliques qui donnent la réaction xanthoprotéique. Ceux-ci très rapidement augmentent quatre à cinq fois au-dessus de leur taux normal.

L'équilibre minéral est également modifié sous l'influence de cette anastomose unilatérale. Voici, dans les tableaux III et IV, les résultats obtenus dans deux expériences de Hartwich et Hessel.

Les mêmes auteurs ont recherché si la gravité de l'évolution était diminuée lorsque l'urine n'arrive pas directement dans le torrent circulatoire, mais passe d'abord par le foie.

Avec M. le professeur G.-H. Roger, nous avons réalisé la même expérience en anastomosant l'uretère droit avec la veine splénique et nous avons observé la mort de l'animal après sept jours.

Hartwich et Hessel ont obtenu le même résultat en anastomosant l'uretère avec la veine mésentérique. Ils ont obtenu, comme nous, une légère augmentation du temps de la survie, bien que le chien qui ait vécu le plus longtemps n'ait pas dépassé quatre-vingts heures.

Ces auteurs signalent une forte exagération des réflexes chez l'animal au cours de cette auto-intoxication. Les examens chimiques

TABLEAU III. — *Chien âgé* (poids 24 kg. 600).

Temps	Urée Mg. 0/0	Indican	Réaction xanthopro- téique	K Mg. 0/0	Ca Mg. 0/0	Nacl Gr. 0/0	Observations
Avant opéra- tion.....	39,3	0	0 (20)	22,8	12,8	0,52	Anastomose bout à bout d'un ure- tère avec la veine iliaque
23 hour. après	42,1	+	++ (50)	32,0	13,4	0,62	
Après la mort (29 heures après l'opé- ration)	92,7	+	+++ (64)	44,9	13,2	0,59	Sang pris dans le cœur après la mort.

TABLEAU IV. — *Chien âgé* (poids 20 kg. 700).

Temps	Urée Mg. 0/0	Indican	Réaction xanthopro- téique	K Mg. 0/0	Ca Mg. 0/0	Nacl Gr. 0/0	Observations
Avant opéra- tion.....	15,7	0	0 (20)	20,2	12,2	0,54	Anastomose d'un uretère avec veine iliaque.
19 hour. après opération ..	50,5	+	++ (86)	22,9	11,4	0,56	
Après la mort (21 heures après l'opé- ration).....	67,4	+	++ (86)	36,1	11,8	0,54	Sang pris dans la veine au mo- ment de la mort.

révèlent dans le sang une augmentation de l'urée, une élévation du taux de l'indican est une très forte réaction xanthoprotéique. Les chiffres sont sensiblement les mêmes que ceux obtenus chez les animaux dont l'uretère est anastomosé avec une veine iliaque. Par conséquent, l'anastomose avec une veine du système porte augmente légèrement la durée de la survie, mais n'empêche pas les manifestations toxiques de se produire.

A l'autopsie de ces différents animaux, on trouve régulièrement une congestion du foie et des reins.

Nous avons remarqué de plus un gros œdème pulmonaire. L'examen histologique révèle régulièrement des lésions cellulaires importantes, principalement au niveau du foie et du rein, consistant surtout en dégénérescence graisseuse. La dégénérescence du foie n'est pas plus importante lorsque l'uretère est anastomosé avec la veine porte, que lorsqu'il est abouché dans la veine iliaque.

Ces expériences ont une très grande portée. Elles montrent à l'évidence que le déversement de l'urine dans le torrent circulatoire n'équivaut pas du tout à la rétention dans le sang des éléments de l'urine. Elles confirment entièrement les mémorables expériences de Bouchard sur la toxicité de l'urine. Mais elles montrent, de plus, que cette toxicité ne se développe pas dans l'urine recueillie après la miction, mais existe dans ce liquide dès sa sortie du bassinnet, puisque l'intoxication se produit lorsque l'urine se déverse dans le sang, au fur et à mesure de sa production par le rein.

Fait très important, l'urine, envoyée par le rein dans la circulation, non seulement n'est pas diurétique, mais encore détermine très rapidement, au niveau de l'autre rein, des lésions telles qu'elles entraînent en quelques heures une diminution fonctionnelle considérable de cet organe. Il y a là une action d'autant plus frappante que l'urée constitue un puissant diurétique. Il y a lieu aussi de souligner ce fait par opposition à l'action diurétique de certains extraits rénaux.

Nous nous rangeons donc entièrement aux conclusions des auteurs allemands qui admettent que le rein produit une substance toxique qu'il déverse dans les urines.

C'est bien là une fonction interne du rein, puisque cette glande déverse dans l'urine une substance nocive qui *ne préexiste pas dans le sang*: s'il en était autrement, l'autre rein arriverait à en débarrasser facilement l'organisme, puisqu'il n'aurait qu'à doubler son travail de concentration, possibilité qui est bien au-dessous de ses ressources.

Les auteurs allemands qualifient cette substance de toxine néphrogène, pour bien marquer qu'elle est sécrétée par le rein.

B. Origine et nature de la toxine néphrogène. — Il est facile de vérifier la présence de la toxine néphrogène dans l'urine. L'injection lente de cette urine (10 centimètres cubes par heure chez des animaux pesant 8 à 10 kilogrammes) détermine l'anurie en seize

heures (Hartwich et Hessel). A ce moment, l'urée augmente dans le sang. La réaction de l'indican et la réaction xanthoprotéique sont extrêmement positives et les animaux meurent quatre heures plus tard.

Hartwich et Hessel admettent que cette substance n'est pas de nature minérale. En injectant de l'urine préalablement agitée avec du charbon animal, ils constatent que l'intoxication ne se produit pas et que, par conséquent, la toxine néphrogène est adsorbée. Le liquide, ainsi traité par le charbon, a perdu la plus grande partie de son pouvoir toxique. Cependant, à lire de près les expériences de Hartwich et Hessel, il semble bien que les animaux en expérience souffrent de cette injection d'urine traitée par le noir animal.

Ces dernières expériences de Hartwich et Hessel ne font d'ailleurs que compléter celles poursuivies, dès 1882, par Bouchard. Cet auteur, isolant de l'urine cinq substances toxiques différentes (narcotique, sialogène, convulsivante, myotique et hypothermisante) avait constaté que le charbon animal faisait disparaître le pouvoir myotique de l'urine, mais observait que toute toxicité n'était pas ainsi détruite.

Aussi n'avons-nous pas lu sans une certaine surprise, l'interprétation donnée par A. Ozorio de Almeida à de nouvelles expériences qu'il a récemment communiquées.

Qu'il nous soit permis de les résumer.

EXPÉRIENCE I. — Sur un chien de 10 kilos 800, on pratique une anastomose urétéro-veineuse.

Le troisième jour, au moment où le chien présente des signes très graves d'urémie, on interrompt l'anastomose et on recueille pendant quelques heures 685 centimètres cubes d'urine, de densité de 1,016, contenant 23,3 % d'urée et ayant un point cryoscopique $\Delta = -1^{\circ}06$.

On injecte dans les veines le même volume (685 centimètres cubes) de liquide de Ringer (donc une solution contenant des principes minéraux connus) et qui, additionnée de 23 gr. 3 d'urée donne un $\Delta = -1^{\circ}04$, c'est-à-dire *presque le point cryoscopique de l'urine recueillie*. Or, le chien supporte bien cette injection, qui contient pourtant la même quantité d'urée que l'urine recueillie et, bien qu'on ait rétabli l'anastomose, il ne meurt que trois jours après.

EXPÉRIENCE II. — Sur un chien de 9 kilogrammes ayant subi l'anastomose urétéro-veineuse, on lève l'anastomose au moment où il présente des signes d'urémie grave; on recueille 300 grammes

d'urine. On la traite par le charbon animal; on la réinjecte dans la veine, injection qui paraît provoquer des phénomènes d'intoxication, et on rétablit en même temps l'anastomose urétéro-veineuse: le chien ne survit que quelques heures.

A. Ozorio de Almeida affirme de plus dans sa note que, si on traite l'urine non seulement par le charbon, mais, de plus, par le tanin, on ne supprime pas sa toxicité. Il tire de ces expériences la conclusion suivante: « Comme l'urine traitée successivement par le tanin et par le charbon animal est à peu près réduite à une solution de sels et d'urée, et comme l'urée n'est pas toxique à la dilution sous laquelle elle se présente, nous pouvons conclure que l'urémie est produite par les changements dans la proportion relative des sels dans le sang et les liquides de l'organisme. »

Nous ne saurions admettre ces conclusions.

Remarquons d'abord que la persistance de la toxicité de l'urine après traitement par le charbon animal contredit absolument les expériences de Hartwich et Hessel et se rapproche, par certains points, de celles de Bouchard. Peut-être y a-t-il là des variations dues aux qualités différentes du charbon animal utilisé.

D'une part, il ne faut pas tirer argument d'une survie totale de six jours pour donner de la première expérience l'explication que fournit l'auteur. Un de nos chiens a vécu plus de cinq jours, sans qu'à aucun moment l'anastomose urétéro-veineuse bilatérale ait été interrompue. D'autre part, l'hypothèse que l'intoxication est due aux sels contenus dans la solution est absolument insoutenable, d'après les chiffres mêmes de A. Ozorio de Almeida. L'auteur recueille en effet une urine ayant un point cryoscopique: $\gamma = -1^{\circ}06$. Dans cette concentration moléculaire figure à la fois l'urée et les sels minéraux. Or, quand l'auteur ajoute à la solution de Ringer la même quantité d'urée que dans l'urine recueillie, il obtient une solution ayant un point cryoscopique: $\Delta = -1^{\circ}04$, c'est-à-dire à peu près le point cryoscopique de l'urine recueillie. Par conséquent, même en admettant que la solution de Ringer ne contienne aucune des substances minérales présentes dans l'urine recueillie, la concentration moléculaire totale de celle-ci en substances minérales n'est guère supérieure à la concentration moléculaire totale des minéraux d'une solution de Ringer.

Il est facile de se convaincre qu'une quantité aussi minime d'éléments minéraux, fussent-ils entièrement à l'état de chlorure de potassium, ne pourrait amener des désastres aussi importants chez un chien de 10 kilos 800.

Bien plus, dans la deuxième expérience de l'auteur, ce n'est pas 685 centimètres cubes d'urine qu'il recueille, mais 300. Il faudrait admettre qu'il y ait dans ces 300 centimètres cubes assez de substances minérales nocives pour déterminer la mort d'un chien de 9 kilogrammes. D'après les concentrations observées chez le premier animal, il nous semble impossible que ce fait puisse se réaliser.

De plus, il est difficilement acceptable de considérer une urine, traitée par le tanin et le charbon animal, comme à peu près réduite à une solution de sels et d'urée.

Enfin, cette dernière série d'expériences de A. Ozorio de Almeida ne nous expliquerait pas les résultats de l'anastomose urétéro-veineuse bilatérale. En effet, dans ses recherches, dès qu'on lève l'anastomose urétéro-veineuse, les reins semblent débarrasser rapidement l'organisme des toxines produites. Or, dans les expériences des physiologistes allemands, le rein normal n'arrive pas à éliminer les toxines déversées dans le sang par le rein sain.

Nous sommes donc amené à conclure : ou bien qu'il y a une cause d'erreur dans les expériences des trois groupes d'auteurs qui ont réalisé l'anastomose urétéro-veineuse unilatérale, à savoir Brücke, Galehr et Ito, Hartwich et Hessel ; ou bien qu'une cause d'erreur d'un autre ordre existe dans les derniers groupes d'expériences de A. Ozorio de Almeida.

Pour nous, d'après nos propres expériences, qui révèlent au cours de l'anastomose urétéro-veineuse des accidents et des dégâts anatomiques d'un caractère particulier, nous inclinons plutôt à admettre l'existence de la toxine néphrogène décrite par les auteurs allemands et qui explique mieux les résultats classiques des expériences de Bouchard et de son école.

La question a été reprise, d'ailleurs, sous un autre angle, par Galehr et Ito et par Hartwich et Hessel. Ces auteurs ont suivi de très près l'équilibre minéral du sérum au cours de la survie qui suit l'anastomose urétéro-veineuse. Or, ils ont trouvé des différences assez nettes, dans l'équilibre minéro-minéral, par rapport à ce qu'on observe dans d'autres urémies expérimentales. Ils constatent que, dans tous les cas, il y a une augmentation dans le sang du potassium, qui passe de 20 à 46 milligrammes en moyenne. Mais, en même temps, on ne constate pas de modifications dans les quantités de calcium et de chlore, comme dans l'urémie provoquée par la ligature des uretères ou l'ablation des reins.

Nous aurons l'occasion de revenir sur cette question, en exposant

les différences dans le déséquilibre minéro-minéral présentées par l'anastomose urétéro-veineuse, la néphrectomie bilatérale et la ligature des uretères. Remarquons dès maintenant que, malgré l'élévation du taux du potassium dans le sang, les quantités trouvées ne semblent pas suffisantes pour qu'on attribue tout le rôle toxique aux sels potassiques. Cette remarque a d'autant plus d'intérêt que Bouchard, dans ses célèbres expériences, avait rapporté aux sels de potasse la toxicité des urines.

Il serait nécessaire de pouvoir reprendre sur une plus large échelle les différentes expériences que nous avons relatées sur l'anastomose urétéro-veineuse unilatérale.

Il n'en reste pas moins que l'anastomose urétéro-veineuse, avec conservation de l'excrétion urinaire, met en évidence d'une façon indiscutable la production par le rein de substances toxiques qui passent dans l'urine et qui ne préexistent pas, comme telles, dans le sang.

2° ANASTOMOSE URÉTÉRO-VEINEUSE AVEC SUPPRESSION DE L'EXCRÉTION URINAIRE.

Si l'anastomose urétéro-veineuse avec conservation de l'excrétion urinaire démontre la production par le rein de substances nocives pour l'organisme, peut-on espérer, malgré tout, révéler par la même opération, mais avec suppression de l'excrétion urinaire, l'existence d'une fonction interne utile au métabolisme général ?

Autrement dit, la survie après anastomose urétéro-veineuse bilatérale, par exemple, pourrait-elle être supérieure à la survie après néphrectomie totale ?

Nous envisagerons la question d'après les résultats physiologiques, chimiques et histologiques de nos expériences, poursuivies avec M. G. Loewy et M. Ivan Bertrand dans le laboratoire de M. le professeur A. Gosset.

RÉSULTATS PHYSIOLOGIQUES. — Pour tenir compte des résultats physiologiques obtenus par l'anastomose urétéro-veineuse, il faut qu'après la mort du chien une autopsie soignée, complétée par un examen histologique, confirme qu'à tout moment l'urine a bien passé dans le sang.

Il faut donc s'assurer de la perméabilité complète de l'anastomose, vérifier qu'il n'existe pas de dilatation de l'uretère ni du bassin.

Dans ces conditions, la survie des chiens, quand on emploie l'une quelconque des techniques que nous proposons avec M. G. Loewy, oscille entre trois et cinq jours.

Le chien qui a vécu le plus longtemps avec une anastomose parfaitement perméable, est mort cinq jours et une heure après l'intervention.

Comme l'a observé A. Ozorio de Almeida, les animaux montrent tout de suite des signes d'intoxication urémique. Ils sont abattus,

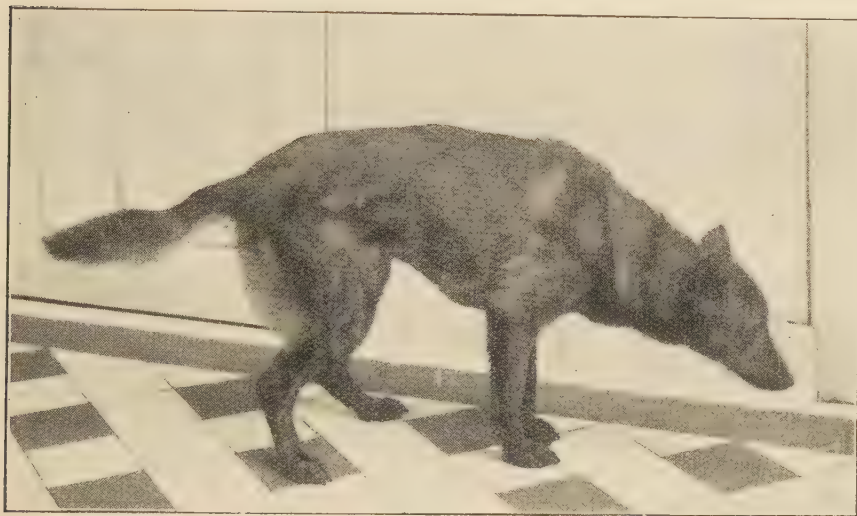


FIG. 6.

apathiques, présentent des vomissements extrêmement abondants, qu'il faut avoir soin de recueillir si l'on veut suivre avec précision leurs éliminations chlorées. Ils présentent de la diarrhée qui, dès le second jour, peut devenir hémorragique.

On remarque, de plus, des secousses myocloniques, affectant seulement certains groupes musculaires, parfois un tremblement généralisé. En même temps, le chien présente une certaine raideur dans la démarche et par moments un véritable état catatonique. Phénomène curieux : chez la plupart des animaux, les besoins de miction persistent. On peut voir sur la photographie (fig. 6) une chienne, au troisième jour d'une anastomose urétéro-veineuse, s'immobilisant dans des efforts de miction, durant dix à quinze

minutes, bien que depuis trois jours il n'y ait plus trace d'urine dans la vessie.

Vers le troisième jour apparaissent en général des crises convulsives.

En même temps, il est très fréquent de constater de la bradycardie. Chez notre chien mort au cinquième jour, le ralentissement du pouls était considérable le dernier jour (trente pulsations à la minute).

Enfin, nous insistons sur l'existence d'un rythme respiratoire de Cheynes-Stockes, qui a été extrêmement net chez la plupart de nos animaux. Nous ne saurions trop attirer l'attention sur ce phénomène curieux, qui rapproche singulièrement cette variété d'urémie expérimentale de l'urémie humaine.

Par contre, nous n'avons jamais observé l'infection de la conjonctive, voire même la conjonctivite purulente signalée par Ozorio de Almeida.

De même, nous ne sommes pas complètement d'accord avec cet auteur sur les résultats de l'autopsie. Comme lui, nous trouvons des hémorragies sous-épicardiques, de l'œdème pulmonaire (et non pas de la congestion), des altérations hépatiques, mais nous insistons sur le fait que la congestion du rein n'est pas très marquée.

Il nous a semblé que la congestion de la glande rénale était parfois plus accentuée après ligature des uretères qu'après une anastomose urétéro-veineuse bien réalisée.

Cette constatation a d'autant plus de valeur que, comme nous le verrons, les reins présentent par ailleurs des lésions histologiques, mais d'un type tout à fait spécial.

RÉSULTATS CHIMIQUES. — Nous avons suivi régulièrement chez nos animaux l'évolution de l'intoxication par le dosage dans le sang de divers éléments organiques et minéraux.

C'est un plaisir pour nous que de profiter de cet exposé pour remercier tout particulièrement les chimistes du laboratoire de M. le professeur A. Gosset, qui nous ont aidé pour le dosage des éléments organiques, et M. Ernest Kahane, qui a suivi les variations des éléments minéraux.

Voici, sous forme de tableau, les résultats des dosages chez notre chien ayant survécu cinq jours et une heure; la première prise de sang a été effectuée dans l'artère fémorale le deuxième jour, et la deuxième prise de sang a été faite, également dans l'artère, le cinquième jour, une heure avant la mort de l'animal.

Examen chimique du sang	Le deuxième jour	Le cinquième jour
Urée (hypobromite).....	3,52	6,53
Azote total (sérum) ..	2,26	3,94
Azote résiduel	0,62	0,90
Glucose	1,39	1,81
Cholestérine	1,05	1,25
Acide urique (sérum)	0,04	0,06
Sodium	3,40	3,46
Potassium	0,79	0,68
Calcium	0,104	0,102
Soufre	1,12	1,02
Chlore	2,55	1,49

Voici les résultats d'analyses d'un chien ayant survécu trois jours :

Avant l'anastomose

Urée.....	0,32
Azote total.....	0,338
Azote résiduel.....	0,189

Deuxième jour

Urée.....	1,84
Azote total.....	1,09
Azote résiduel.....	0,24

Troisième jour

Urée (hypobromite).....	4,23
Urée (xanthidrol).....	4,19

L'élévation de l'azotémie n'est, on le voit, pas toujours aussi considérable que chez le chien ayant vécu cinq jours. Chez le chien n° 16 ayant vécu trois jours, l'urée n'est montée que de 0,34 à 3,89.

Il était intéressant, d'autre part, de se demander si les variations des éléments minéraux que nous avons observées en étudiant le sang total ne prenaient pas encore plus d'ampleur lorsqu'on étudiait séparément le plasma et les globules.

Dans ce but, sur un chien ayant une anastomose urétéro-veineuse, M. Ernest Kahane a mesuré les taux du chlore, du soufre et du sodium, le premier et le troisième jour de l'anastomose.

Voici les résultats qu'il a obtenus :

I. — <i>Plasma</i> (sang total) = 56 0/0		
Chlore :	sang total.....	2,52
—	plasma.....	1,54
Soufre :	sang total.....	1,26
—	plasma.....	0,79
Sodium :	sang total.....	2,75
—	plasma.....	4,02
II. — <i>Plasma</i> (sang total) = 64 0/0		
Chlore :	sang total.....	2,03
—	plasma.....	1,87
Soufre :	plasma.....	0,99
—	globules.....	1,67
Sodium :	sang total.....	3,26
—	plasma.....	4,17
—	globules.....	2,13

Nous nous réservons de discuter la valeur de ces résultats chimiques lorsque nous les comparerons, à la fin de ce chapitre, avec ceux obtenus par la ligature des uretères et la néphrectomie bilatérale.

3° RÉSULTATS HISTOLOGIQUES.

Nos recherches histologiques sur les lésions déterminées par l'anastomose urétéro-veineuse bilatérale ont porté essentiellement sur le rein, le foie et le poumon du chien mort au cinquième jour d'une anastomose urétéro-veineuse ayant fonctionné d'une façon parfaite (première technique de G. Loewy et L. Justin-Besançon).

Les organes ont pu être prélevés au moment où le chien agonisait.

Les pièces, fixées dans le liquide de Bouin, ont été examinées par notre collaborateur et ami M. Ivan Bertrand, chef du laboratoire de M. le professeur Gosset; pour les trois organes, les colorations ordinaires ont été faites; pour le rein, nous y avons ajouté la photographie des coupes en lumière infra-rouge.

Voici les résultats de ces examens :

1° *Rein.*

A. — COLORATION HÉMATÉINE-ÉOSINE. — *Les lésions prédominent au niveau des tubes contournés.*

L'épithélium présente deux zones à réactions différentes.

a) *La zone basale, juxta-nucléaire, est finement granuleuse et très*

claire. Elle semble distendue par un liquide d'œdème. Le noyau, très proche de la membrane basale, est sombre, avec des détails chromatiniens mal visibles.

b) *Le segment apical* de la cellule rénale est fortement éosino-phile. Ces granulations rougeâtres deviennent confluentes et se voient immédiatement sous le revêtement cilié qui reste net.

On n'observe pas de dégénérescence graisseuse.

Au niveau du glomérule, on ne note aucune lésion particulière, non plus qu'au niveau des tubes droits.

B. — PHOTOGRAPHIE EN LUMIÈRE INFRA-ROUGE. — En lumière infra-rouge, à très fort grossissement (hors texte), on distingue très nettement les deux zones déjà signalées sur les coupes colorées à l'hématéine-éosine.

Les noyaux sont rejetés tout à fait au pôle basal de la cellule et semblent absolument contingus à la membrane basale de la cellule du tube contourné, par conséquent directement en rapport avec les capillaires sanguins. Dans cette zone, les granulations protoplasmiques sont peu serrées.

Très curieuse est la zone apicale, qui présente un aspect que nous ne retrouvons dans aucune de nos préparations de tubes contournés photographiés en lumière infra-rouge. Le protoplasma est absolument bourré de granulations qui s'orientent nettement en filaments ou bâtonnets dirigés dans l'axe de la cellule. La bordure en brosse est très nette et l'on reconnaît aisément la ligne de points qui en marque la base. Les filaments intracellulaires semblent se continuer avec cette ligne de points de la base de la bordure en brosse.

En résumé, les lésions que nous avons observées n'ont rien à voir avec la dégénérescence graisseuse banale signalée par Hartwich et Hessel. Nous trouvons, au contraire, une *lésion tout à fait particulière du tube contourné*, que l'on pourrait qualifier de dégénérescence éosinophile de la zone apicale, d'après la coloration à l'hématéine-éosine, ou, beaucoup mieux, d'après la photographie en lumière infra-rouge, de coalescence des granulations protoplasmiques dans la zone sous-jacente à la bordure en brosse. Il s'agit là, principalement d'après les données photographiques en lumière infra-rouge, d'une lésion tout à fait particulière et dont nous n'avons pas encore pu trouver l'homologue dans nos recherches d'anatomie comparée ou de physiologie, poursuivies à l'aide de cette technique.

2° Foie.

Dans l'ensemble, on observe l'image d'un foie congestif, avec une stase marquée dans la zone péri-sus-hépatique du lobule (fig. 7).

Au voisinage de l'espace porte, les trabécules hépatiques sont normaux et présentent une structure finement spongieuse, très régulière.

A mesure qu'on approche de la zone congestive, le réticulum



FIG. 7. — Lésions du foie au cinquième jour d'une anastomose urétéro-veineuse bilatérale.

(Coloration hémateïne-éosine.)

devient plus grossier et de grosses vacuoles apparaissent dans les cellules (fig. 8).

A signaler la fragilité toute particulière des cellules de Küpfer, dans lesquelles le réseau chromatinien disparaît et où il ne subsiste plus qu'une membrane nucléaire flétrie.

3° Poumon.

On observe une dilatation énorme des capillaires alvéolaires avec, exceptionnellement, rupture et hémorragie intra-alvéolaire (fig. 9).

Au contraire, il existe une lésion constante au niveau de l'alvéole : c'est un exsudat séreux que le fixateur de Bouin coagule en une nappe uniforme, sans granulations et surtout sans réaction cellulaire (fig. 10).

On ne trouve que quelques très rares cellules à poussières au niveau de certains alvéoles.

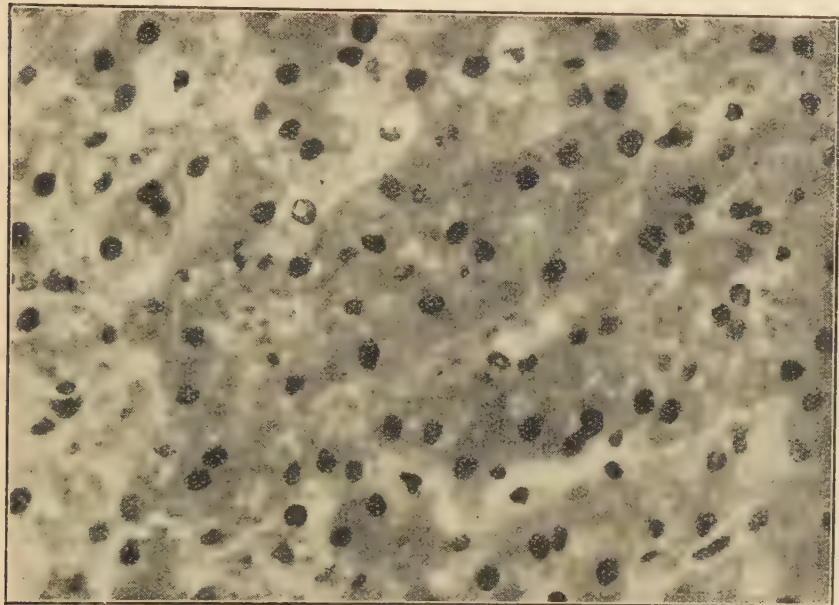


FIG. 8. — Lésions du foie au cinquième jour d'une anastomose urétéro-veineuse bilatérale. Fort grossissement.
(Coloration hématoxyline-éosine.)

Les petites bronches sont également remplies de cette sérosité d'œdème : il n'existe nulle part de réactions inflammatoires.

Il faut également insister sur l'absence de toute production fibrinoïde.

Ces lésions pulmonaires sont donc assez particulières et font penser soit à celles qu'on observe après inhalation de gaz toxiques, soit encore aux lésions classiques de la bronchite albuminurique, caractéristique de certaines formes d'urémie respiratoire.

En résumé, l'anastomose urétéro-veineuse avec suppression de

l'excrétion urinaire réalise au niveau du rein, du foie et du poumon, des lésions tout à fait intéressantes qui, par bien des points, rappellent celles qu'on observe dans l'urémie humaine.

2. — EFFETS DE LA LIGATURE DES URETÈRES

La ligature bilatérale des uretères, supprimant la fonction excrétrice du rein, maintient-elle, pendant les premiers jours tout

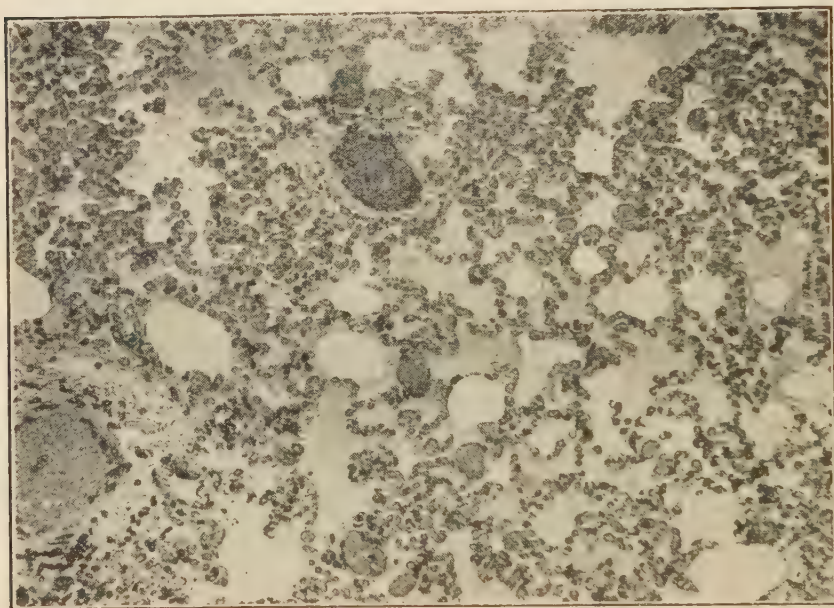


FIG. 9. — *Lésions du poumon au cinquième jour d'une anastomose urétéro-veineuse bilatérale.*

(Coloration hématoxyne-éosine.)

au moins, quelques-unes des fonctions internes de cet organe ?

Peut-on, par la durée de survie des animaux et l'examen chimique du sang, révéler, entre la ligature bilatérale des uretères et la néphrectomie totale, des différences qui puissent plaider en faveur d'une fonction interne du rein ?

A la première question, il semble bien qu'il faille répondre par l'affirmative, depuis l'expérience classique de Bunge et Schmiedeborg, qui ont observé que la synthèse de l'acide hippurique cesse

après néphrectomie bilatérale et se maintient après ligature des uretères, si bien que l'acide hippurique formé se retrouve dans le sang.

Ces constatations trouvent un appui histologique dans les recherches de Camossa et Verliac. Ces auteurs concluent de leurs recherches que la ligature complète et définitive des deux uretères ne produit pas dans chacun des reins de lésions semblables à celles

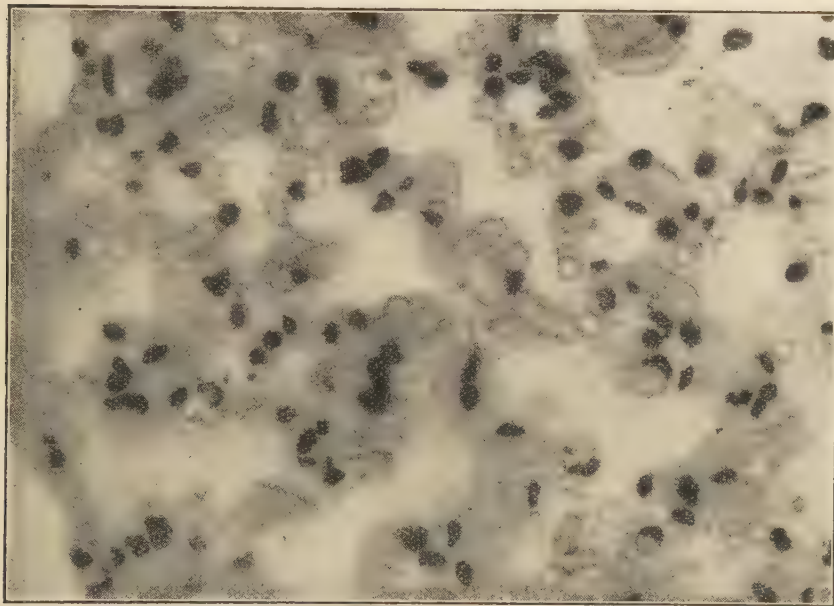


FIG. 10. — Lésions du poumon au cinquième jour d'une anastomose urétéro-veineuse. Fort grossissement.
(Coloration hématoxyne-éosine.)

que détermine dans un seul rein la ligature complète de son uretère. Ils ne trouvent au bout de trois jours aucune lésion sérieuse des tubes contournés, tout au moins dans deux cas sur trois. Par contre, Berne-Lagarde note dès le premier jour des lésions de la partie large de l'anse de Henle et du segment de Schwegger-Seidel, puis, dès le deuxième jour, des cylindres hyalins dans les tubes contournés. De toutes façons, ces constatations sont à opposer aux lésions si intenses du tube contourné dans l'anastomose urétéro-veineuse bilatérale.

Il n'en reste pas moins que la ligature de l'uretère, d'un seul côté, pendant un temps supérieur à celui qui pourrait être toléré pour une ligature bilatérale, peut déterminer des troubles dans certaines fonctions internes du rein. Nous n'en voulons comme preuve que la disparition de l'invertase rénale après ligature de l'uretère : nous en ferons ultérieurement l'étude.

Examinons maintenant dans leur ensemble les résultats de la ligature bilatérale des uretères au point de vue physiologique et au point de vue chimique.

A. — RÉSULTATS PHYSIOLOGIQUES.

Les conséquences de la ligature bilatérale des uretères sont bien connues. Elles réalisent une urémie dont on peut se faire d'ailleurs une idée très juste en clinique humaine, dans les cas de compression bilatérale des uretères, au cours des cancers pelviens.

D'une façon générale, la survie est supérieure à celle qu'on obtient par néphrectomie bilatérale.

Ce n'est pas parce que la néphrectomie bilatérale est une opération plus grave qui met davantage l'animal en état de shock. Nous exposerons, à propos de la néphrectomie bilatérale, les raisons qui nous amènent à cette opinion.

La survie varie entre trois et sept jours lorsque l'intervention a été faite rapidement, sous anesthésie à l'éther, dans des conditions d'asepsie parfaite.

Les phénomènes d'urémie ainsi déterminés sont bien connus. A noter que la rigidité musculaire, que nous avons observée à la suite de l'anastomose urétéro-veineuse, est ici beaucoup moins accentuée; la bradycardie terminale est plus rare; enfin nous n'avons pas observé le rythme de Cheynes-Stokes avec la même régularité que chez les chiens porteurs d'une anastomose urétéro-veineuse bilatérale.

B. — RÉSULTATS CHIMIQUES.

L'examen chimique du sang de chien porteur d'une ligature bilatérale des uretères a donné lieu déjà à de nombreux travaux.

Signalons notamment les expériences de Brodin, qui constate, au bout de vingt-quatre heures, une augmentation de l'azote total uréique sans modification de l'azote résiduel.

Signalons surtout les expériences de Bierry, Rathery et Bordet, qui ont étudié comparativement les variations de l'urée, de la glycémie sucre libre, de la protéidoglycémie et de l'azote des protéines totales.

Voici les résultats obtenus par ces auteurs :

	Plasma artériel pour 1000 centimètres cubes d'eau			
	Urée	Sucre libre	Sucre protéidique	N des protéines totales
<i>Chien IV.</i>	GR.			
Avant ligature des uretères.....	0,54	1,33	1,46	9,72
30 heures après ligature ..	1,96	1,07	1,85	8,28
<i>Chien VI.</i>				
Avant ligature.....	0,56	1,03	1,12	9,62
24 heures après.....	3,38	1,23	1,82	—
48 heures après.....	3,70	1,33	2,04	—
3 jours après.....	4,46	1,42	2,07	9,55

Il était non moins intéressant de rechercher les variations de la distribution des électrolytes à la suite de la ligature des deux uretères. Ces expériences ont été poursuivies tout récemment par D.-W. Atchley et E.-M. Benedict.

Ces auteurs ont pratiqué l'analyse du sang avant la ligature des deux uretères et trois jours environ après la suppression de l'excrétion urinaire.

Ils ont pris soin également d'étudier la teneur en électrolytes des vomissements, des fèces et des différents tissus immédiatement après la mort.

Leurs expériences ont porté sur des chiens qui, pendant toute la durée de leurs recherches, n'ont reçu que de l'eau en quantité variable.

L'analyse du sérum leur a révélé une forte baisse des chlorures et des bicarbonates et une élévation marquée des phosphates et des sulfates.

Les protéines totales et les bases ont régulièrement diminué, mais leurs constatations sur ce point résultent des moyennes éta-

blies par des sommes algébriques de chiffres s'écartant en plus et en moins du taux initial.

Fait très curieux, si on exprime les chiffres trouvés en molécules-grammes par litre, on constate que la diminution du taux des chlorures et des bicarbonates est compensée, molécule par molécule, par l'élévation de la teneur en phosphates et en sulfates. Cependant, chez les animaux qui vomissent beaucoup et qui perdent ainsi beaucoup de chlore, cette perte suffit à compenser la rétention des phosphates et des sulfates, si bien que le taux des bicarbonates diminue beaucoup moins.

L'analyse du sang total montre que les modifications des globules suivent celles du sérum. A noter que les électrolytes varient dans le même sens au niveau des tissus, si bien que les auteurs se demandent ce que devient le chlore qui disparaît de la circulation.

Nous avons, de notre côté, en collaboration avec MM. G. Lœvy et Ernest Kahane, repris ces recherches dans le laboratoire de M. le professeur A. Gosset.

Voici les résultats de deux de nos expériences :

CHIEN A.

Ligature des uretères. Anesthésie à l'éther. Opération aseptique.
Survie : 5 jours.

Examen du sang	Avant l'opération	Deuxième jour	Troisième jour	Quatrième jour	Cinquième jour
Urée	—	3,41	4,15	5,67	6,90
Azote résiduel.....	—	—	0,65	0,98	1,20
Cholestérine.....	—	1,60	1,05	1 »	0,95
Glucose	—	—	1,20	1,90	2 »
Acide urique	—	0,42	0,45	0,60	0,63
Rapports : plasma, sang total.....	50 ‰	50 ‰	63 ‰	—	74 ‰
Soufre : sang total.....	1,27	1,18	0,95	1,07	1,16
Soufre : plasma	0,45	0,87	0,71	—	0,96
Chlore : sang total.....	2,91	2,70	2,83	2,75	2,45
Chlore : plasma	1,28	2,02	1,82	—	1,71
Sodium : sang total.....	3,35	2,84	2,98	3,23	2,94
Sodium : plasma	3,90	4 »	3,50	—	3,42

Dans le même temps, le chien a rejeté un litre de vomissements contenant 1 gr. 88 de chlore et 0,77 de sodium.

L'urée du sang au moment de la mort est de 8 gr. 54 par litre.

D'après les chiffres que nous proposons, quelques constatations ressortent d'une façon particulièrement nette. C'est tout d'abord l'augmentation progressive de l'urée, qui arrive à atteindre le taux formidable de 8 gr. 54 par litre; c'est en même temps l'augmentation progressive de l'azote résiduel, augmentation qui a été particulièrement accentuée dans les derniers jours de la survie.

Nous remarquons enfin l'élévation progressive du taux du sucre libre (dosé par la méthode de Bertrand) qui atteint 2 grammes le cinquième jour de la ligature. Cette hyperglycémie a été expressément notée dans les expériences de Neubauer, de Bierry, Rathery et Bordet, et plus récemment dans celles d'H. Gnoinski.

L'examen des éléments minéraux montre, de plus, une diminution du rapport : *soufre du sang total/soufre du plasma*. Mais surtout on observe très nettement une diminution du chlore du sang total, accompagnée d'ailleurs d'une légère diminution du taux du sodium.

CHIEN B. — 15 Kilos.

Ligature bilatérale des uretères. Anesthésie à l'éther. Technique chirurgicale rapide et aseptique.

Survie : 5 jours.

Chez cet animal, nous prélevons du sang pour analyse le deuxième jour, puis nous injectons 3 grammes par kilogramme de chlorure de sodium par voie intraveineuse, en solution hypertonique à 10 %.

Nous reprenons du sang le troisième jour et nous injectons à nouveau la même quantité de chlorure de sodium. Voici les résultats de nos expériences :

Examen du sang	Deuxième jour	Troisième jour	Quatrième jour	Cinquième jour
Urée	3,39	3,66	4,27	—
Azote résiduel.....	0,75	0,854	0,91	—
Glucose	0,95	1	1,73	—
Cholestérine	1,50	0,90	0,88	—
Acide urique.....	0,38	0,35	0,45	—
Rapport plasma, sang total	38 % de NaCl, et le lendemain on trouve les résul- tats suivants à l'analyse.	Chez cet ani- mal, on injecte donc 45 gram. Même injec- tion de 45 gr. de NaCl.		62 %
Soufre : sg. tot.		43 %	—	—
Soufre du plasma		1,2 L	1,21	1,21
Chlore : sang total ...		0,86	—	0,82
Chlore : plasma.....		3,47	3,39	4,31
Sodium : sang total...	1,73	2,21	—	—
Sodium : plasma... ..	3,23	3,52	4,05	3,48
	4,74	5,75		4,30

Les vomissements ont rejeté 3800 centimètres cubes de liquide contenant 0 gr. 65 de chlore et 0 gr. 35 de Na.

Notre expérience a donc été menée d'une façon assez complète pour que nous puissions être impressionné par ses résultats, bien que nous n'ayions pas encore eu l'occasion de la renouveler.

Nous sommes vivement frappé par le fait que le chlore globulaire a augmenté dans des proportions énormes, alors que, chez le chien qui n'a pas reçu d'injection de chlorure de sodium, il a régulièrement diminué.

De même, le sodium a augmenté, mais dans de moins fortes proportions.

En même temps, nous constatons que l'élévation de l'urée du sang a été beaucoup plus lente à partir du moment où le chien a reçu ses injections massives de chlorure de sodium.

Nous nous bornons à citer cette expérience, épisodique dans notre travail, sans prétendre la rattacher aux recherches poursuivies par de nombreux auteurs sur l'équilibre entre le chlore et l'urée.

Cependant, nous pouvons remarquer, tout au moins, que l'injection de quantités massives de chlorure de sodium a eu pour effet d'empêcher la chloropénie que l'on observe constamment à la suite de la ligature des uretères.

Cette chloropénie a été bien étudiée par Hartwich et Hessel et nous aurons l'occasion d'y revenir en examinant les effets comparatifs de la néphrectomie, de la ligature des uretères et de l'anastomose urétéro-veineuse.

3. — NÉPHRECTOMIE BILATÉRALE

La néphrectomie bilatérale constituerait assurément une méthode d'étude des fonctions internes du rein, si l'on pouvait, dans tous les cas, faire la part de ce qui revient à la suppression de l'excrétion et à la cessation des élaborations internes opérées par cet organe. Malheureusement, les troubles du métabolisme amenés par la suppression de l'excrétion peuvent retentir sur ceux qui résulteraient de la cessation de la sécrétion interne du rein.

Cependant, trois remarques intéressantes ont été faites par les physiologistes sur les effets de la néphrectomie bilatérale. Ce sont :

1° La disparition du pouvoir de synthèse de l'acide hippurique, du moins chez certaines espèces animales ;

2° L'absence d'une hyperammoniémie ;

3° La brièveté de la survie.

La première remarque, faite par Bunge et Schmiedeberg, conserve toute sa valeur, malgré les récentes critiques de Kingsbury et Bell.

Le fait que l'ammoniaque du sang n'augmente pas après la néphrectomie bilatérale a été retenu par Nash et Bénédicte comme un argument en faveur du rôle ammonio-formateur du rein.

On sait enfin que Brown-Séquard et d'Arsonval se sont appuyés sur la brièveté de la survie après néphrectomie bilatérale (survie certainement moindre que celle des animaux à uretères liés), pour soulever l'hypothèse d'une sécrétion interne du rein.

Nous avons voulu vérifier si la rapidité avec laquelle la mort survient après l'opération n'était pas due à la gravité du traumatisme.

Nous avons poursuivi, dans le laboratoire de M. le professeur A. Gossel, une série de recherches sur ce sujet, en ayant soin de mettre le moins possible les animaux en état de shock.

Nos néphrectomies bilatérales ont été poursuivies en deux temps : dans un premier temps, nous enlevons le rein droit par voie lombaire, puis nous attendons deux mois ; dans un deuxième temps, nous enlevons le rein gauche, également par voie lombaire, le chien étant anesthésié à l'éther et se réveillant presque tout de suite après l'opération.

L'habitude d'un grand nombre de néphrectomies, une aide chirurgicale expérimentée, des instruments excellents, nous ont permis de réaliser l'expérience de façon particulièrement rapide ; de plus, dans ce laboratoire chirurgical, nous avons toujours pu opérer dans des conditions d'asepsie complète. Malgré ces excellentes conditions opératoires, la survie de nos chiens après néphrectomie bilatérale n'a jamais dépassé trois jours : une seule fois, nous avons eu une survie de quatre jours et demi.

D'une façon générale, la seule différence qui nous ait frappé, chez nos chiens ayant subi la néphrectomie bilatérale, c'est une élévation de la glycémie moins grande que chez les animaux ayant subi une ligature bilatérale des uretères. On sait les divergences qui existent à ce propos entre les expériences de Neubauer, qui avait observé une augmentation de la glycémie, et celles de Pollak, qui la contestait. Récemment, H. Gnoinski conclut de ses propres déterminations que le sucre sanguin augmente chez les chiens néphrectomisés proportionnellement à la survie.

En fait, voici les moyennes de nos analyses au troisième jour de la survie chez nos animaux opérés :

	GR.
Urée du sang.....	4.90
Acide urique.....	0.04
Cholestérine.....	1.40
Glucose.....	1,05

Ces chiffres de glucose, légèrement supérieurs à la normale, mais pas très élevés comparativement à ceux que nous avons obtenus dans la ligature bilatérale des uretères, s'expliquent peut-être simplement par ce fait que le temps de survie a été peu prolongé et que, par conséquent, l'hyperglycémie n'a peut-être pas eu le temps de se développer considérablement.

Quant à l'équilibre minéral, nous n'avons pu l'apprécier que dans une seule expérience, au troisième jour de la néphrectomie bilatérale effectuée en deux temps, dans d'excellentes conditions.

Voici les chiffres obtenus :

Plasma sang total).....	55° 0.0
Chlore sang total	2.37
Chlore (plasma).....	2.12
Soufre (sang total)	1,25
Soufre (plasma)	0,82
Sodium sang total	2.94
Sodium (plasma).....	3.95

4. — COMPARAISON ENTRE LES RÉSULTATS DE L'ANASTOMOSE URÉTÉRO-VEINEUSE BILATÉRALE, DE LA LIGATURE DES ARTÈRES ET DE LA NÉPHRECTOMIE TOTALE

L'exposé que nous venons de faire des trois types d'opérations susceptibles de supprimer soit les fonctions excrétrices du rein seulement, soit l'ensemble des fonctions de la glande rénale, montre combien il est difficile de vérifier nos hypothèses de travail.

La suppression de la fonction excrétrice du rein détermine de tels bouleversements dans l'équilibre chimique, organique et minéral, qu'il est bien difficile de découvrir, dans ces désordres graves et complexes, la part qui revient à la suppression de la fonction interne.

De plus, si le trouble amené dans le fonctionnement des cellules rénales par la ligature des uretères est connu depuis longtemps, nos

recherches confirment que les *lésions du rein déterminées par l'anastomose urétéro-veineuse bilatérale sont peut-être plus importantes encore et frappent d'une façon tout à fait spéciale les tubes contournés.*

Voici comment on peut résumer les résultats obtenus :

1° *Du point de vue physiologique*, tout au plus, peut-on remarquer que la néphrectomie bilatérale entraîne la mort de façon plus rapide que la ligature des uretères. Quant à la survie consécutive à l'anastomose urétéro-veineuse bilatérale, elle est essentiellement fonction de la perfection de la technique opératoire. Si celle-ci s'effectue dans de bonnes conditions et ne met pas l'animal en état de shock, la survie semble être à peu près de même ordre.

Par contre, les phénomènes urémiques déterminés par l'anastomose urétéro-veineuse bilatérale sont d'un type un peu particulier. Les signes d'intoxication urémique (abattement, vomissements, secousses musculaires, etc...) semblent être beaucoup plus rapides chez les animaux ayant subi cette opération. De plus, la raideur musculaire, la respiration de Cheynes-Stokes sont à peu près constantes pendant la période d'intoxication grave réalisée au troisième jour de ces groupes d'expériences.

Cette impression qui résulte de l'observation de chiens ayant subi l'anastomose urétéro-veineuse, avec suppression de l'excrétion urinaire, trouve une confirmation très intéressante dans l'examen des effets de l'anastomose urétéro-veineuse avec conservation de l'excrétion urinaire. Cette dernière opération, réalisée par Brucke, Galehr et Ito, Hartwich et Hessel, met en évidence de façon indiscutable la production par le rein d'une substance nuisible à l'organisme qui lèse l'autre rein et le met dans l'impossibilité de suppléer par son fonctionnement à la déficience de son congénère.

2° *Du point de vue chimique*, la comparaison des résultats obtenus par l'anastomose urétéro-veineuse avec suppression de l'excrétion urinaire, par la ligature des uretères et par la néphrectomie bilatérale, ne révèle entre les trois groupes d'opérations aucune différence essentielle.

L'élévation de l'azotémie et de l'azote résiduel du plasma est sensiblement la même dans les trois groupes d'opérations.

L'élévation de l'acide urique suit la même courbe dans toutes ces expériences, ainsi que la progression de la glycémie.

Quant à l'équilibre minéro-minéral, il subit de profonds rema-

niements, mais qui sont identiques dans les trois groupes d'expériences. En particulier, le chlore baisse régulièrement dans le sang total ; le soufre total augmente dans les trois types d'expériences, cette augmentation portant sur les sulfates d'après Atchley et Bénédict. Il en serait de même du potassium, d'après Hartwich et Hessel, bien que cette élévation de la kaliémie ne nous semble pas régulière au cours de l'anastomose urétéro-veineuse bilatérale.

Cependant, ces derniers auteurs, en réalisant l'anastomose urétéro-veineuse *avec conservation de l'excrétion urinaire*, trouvent que les troubles réalisés par cette opération diffèrent profondément de ceux obtenus dans les autres expériences, par ce fait que le calcium et le chlore diminuent dans le plasma après néphrectomie ou ligature des uretères bilatérales, mais restent stationnaires chez les chiens ayant subi l'anastomose urétéro-veineuse unilatérale. Si ces expériences étaient confirmées, il y aurait donc une différence fondamentale entre l'urémie réalisée par l'anastomose urétéro-veineuse unilatérale, avec conservation de l'excrétion urinaire et celle que détermine l'anastomose avec suppression de l'élimination des éléments de l'urine. Mais, en lisant le travail de Hartwich et Hessel, on constate que leurs conclusions sont basées sur des analyses à la dix-neuvième et à la vingt-troisième heure après l'opération, et que leurs chiens sont morts à la vingt et unième et à la vingt-neuvième heure.

Il est donc également possible que les différences constatées par ces auteurs tiennent simplement à ce que la survie de leurs animaux n'a pas été suffisamment prolongée.

3° *Du point de vue histologique* enfin, l'anastomose urétéro-veineuse bilatérale entraîne des lésions considérables des tubes contournés ; or, comme nous l'exposerons ultérieurement, c'est précisément le segment du tube urinifère où l'on peut placer, avec le plus de vraisemblance, le siège des fonctions internes du rein. Il est donc illusoire de chercher à réaliser par cette méthode une bonne conservation des élaborations intérieures de la cellule, tout en supprimant l'excrétion de l'urine.

En conclusion, nous sommes amené à admettre que la méthode qui consiste à comparer les résultats de l'anastomose urétéro-veineuse, de la ligature des uretères et de la néphrectomie bilatérale pour mettre en évidence les fonctions internes du rein est une méthode d'exception.

Jusqu'ici, elle n'a fourni que deux données bien nettes :

1° La production d'acide hippurique chez le chien dont les uretères sont liés après injection de benzoate de soude, alors que cette production ferait défaut chez l'animal néphrectomisé (Bunge et Schmiedeberg), expérience dont toute la valeur subsiste, malgré les objections de Kingsbury et Bell, dont la technique a été critiquée par Snapper.

2° La démonstration de la production par le rein de substances toxiques de nature d'ailleurs indéterminée, qui n'existent pas dans la circulation sanguine (Brücke et les autres physiologistes allemands).

Si nous mettons en regard de ces résultats les objections formidables qu'on peut faire à cette méthode, du fait des lésions constatées au niveau des tubes contournés, aussi bien après la ligature des uretères qu'après anastomose urétéro-veineuse, on conviendra avec nous qu'on ne doit tirer des recherches effectuées sur ces bases que des conclusions extrêmement prudentes.

II. — EXPÉRIENCES POURSUIVIES A L'AIDE DU TISSU RÉNAL

Un deuxième groupe de méthodes indirectes d'études des fonctions internes du rein comprend les recherches poursuivies à l'aide de tissu rénal.

Quatre variantes de cette méthode ont été proposées par différents auteurs.

a) On a proposé tout d'abord d'étudier les propriétés physiologiques d'un fragment de tissu rénal *in vitro*.

C'est la méthode utilisée par exemple par notre maître, M. le professeur G.-H. Roger, pour étudier le pouvoir réducteur des tissus.

b) D'autres auteurs ont exploré les propriétés des extraits rénaux. Leur technique a été extrêmement variable. Certains ont étudié l'action sur l'organisme de ce qu'on appelle l'extrait total du rein, qui n'est autre que la pulpe rénale desséchée dans le vide, à froid.

D'autres ont recherché l'influence d'extraits aqueux (Brown-Séquard, Crosmarie, etc.), glycerinés, salés, etc.

D'autres, enfin, ont préparé leurs extraits en perfusant le rein soit par du liquide de Ringer-Locke (Petrowski), soit avec des solutions alcalines (Richet fils, J.-J. Gournay et Minet). Certains même n'ont utilisé que les lipoides rénaux (Iscovesco).

c) Dans un troisième groupe de techniques, on peut ranger les

recherches poursuivies sur les enzymes du rein. L'isolement des ferments d'une glande constitue en effet un procédé classique d'étude physiologique qui, appliqué à la glande rénale, a donné, comme nous le verrons, des résultats de valeur.

d) Enfin notre maître, M. le professeur G.-H. Roger, a insisté sur l'intérêt que présente l'effet des autolysats du rein, en particulier pour étudier les propriétés cardiovasculaires des extraits rénaux.

Il est bien difficile de se faire une idée d'ensemble de ces différentes méthodes. Leurs résultats sont très inégaux et les déductions physiologiques qu'on peut en tirer ne sont pas tous valables. Nous les exposerons donc successivement et nous étudierons :

- 1° Les propriétés physiologiques du tissu rénal isolé *in vitro* ;
- 2° Les extraits rénaux ;
- 3° Les enzymes du rein ;
- 4° Les autolysats du rein.

1. — PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DU TISSU RÉNAL ISOLÉ « IN VITRO »

Les méthodes d'étude du tissu rénal isolé comportent elles-mêmes un certain nombre de variantes.

Tantôt, on se contente de prélever un fragment de tissu rénal, de poids constant, que l'on place dans un tube à essai, à l'étuve à 38°, en présence de la substance à examiner.

C'est ainsi que notre maître, M. le professeur G.-H. Roger, a procédé dans ses recherches sur les pouvoirs réducteurs des tissus.

D'autres fois, on réduit le tissu rénal en pulpe fine, de façon à mieux libérer les ferments endocellulaires qui peuvent s'y trouver. C'est ainsi que Bunge et Schmiedeberg ont recherché l'action du tissu rénal sur la synthèse de l'acide hippurique.

Enfin, dans certains cas, on peut se proposer de réaliser une véritable émulsion cellulaire, susceptible de mettre en évidence l'action de la cellule sur certaines substances colorantes. C'est ainsi qu'ont procédé Aubel, Aubertin et Mauriac, pour étudier le potentiel d'oxydoréduction de cellules animales.

Si brutales que puissent paraître ces méthodes, elles fournissent des résultats intéressants. Elles ont surtout l'avantage d'être faciles et de prêter à des recherches préliminaires.

Les résultats positifs qu'on peut en obtenir encouragent à poursuivre les recherches à l'aide de techniques plus physiologiques.

A titre d'exemple des services que peut rendre cette méthode, nous citerons ici quelques-unes de nos expériences.

A. — EXPÉRIENCES SUR L'INFLUENCE DE LA PRESSION D'OXYGÈNE ET DU pH SUR L'OXYDORÉDUCTION RÉNALE.

Voici une expérience assez semblable à celle qu'ont publiée récemment Aubel, Aubertin et Mauriac.

Avec la collaboration de M. René Wolff, nous préparons, à l'aide de phosphate monopotassique et de phosphate disodique, quatre solutions tampons ayant respectivement les pH de : pH 8,2, pH 7,3, pH 6, pH 4.

On place 10 centimètres cubes de chacune de ces solutions dans un tube à essai épais, en pyrex, et on ajoute 4 grammes de pulpe rénale dans chacun de ces quatre tubes.

Ce tissu rénal résulte simplement du broyage grossier d'un rein de chien qu'on vient de prélever sur l'animal vivant. On ajoute dans chacun des tubes trois gouttes d'une solution de méthylène à 1 %. On porte à l'étuve à 38°.

Très rapidement (trois minutes), le tube contenant la solution à pH 8,2 se décolore complètement; le tube à pH 7,3 se décolore un peu moins vite (six minutes); le tube à pH 6 se décolore légèrement, mais le bleu n'est pas encore complètement réduit au bout d'une demi-heure.

Quant au tube à pH 4, il reste indéfiniment bleu.

Cette expérience confirme intégralement une recherche déjà effectuée par notre maître, M. le professeur G.-H. Roger. Cet auteur avait constaté que la réduction du bleu de méthylène, en présence de tissu hépatique ou rénal, était d'autant plus rapide que le milieu était mieux alcalinisé par le bicarbonate de soude (1).

Ainsi l'acidité réelle du milieu, mesurée en unités de pH, joue un rôle considérable dans les phénomènes d'oxydoréduction étudiés à l'aide de la technique du tissu rénal isolé *in vitro*.

(1) G.-H. ROGER : « Recherches expérimentales sur le pouvoir réducteur des tissus » (*Revue de Médecine*, n° 1, p. 5, 1921.)

Mais l'acidité ionique est-elle le facteur essentiel de la réduction du bleu de méthylène, ou bien n'intervient-elle qu'à titre de facteur secondaire ?

Recommençons la même expérience dans les mêmes conditions d'acidité ionique, mais en ayant soin de diminuer la tension d'oxygène dans le liquide.

Pour rechercher si la présence d'une quantité importante d'oxygène moléculaire ne constitue pas un facteur empêchant de la réduction, il suffit de boucher un tube à essai avec un bouchon de caoutchouc ; on perce en son centre un trou où passe un tube de verre, par lequel on établit le vide dans le tube, à l'aide de la trompe à eau.

Le vide étant effectué dans chacun de nos quatre tubes, nous les reportons à l'étuve après avoir ajouté à chacun d'eux trois gouttes de la solution de bleu de méthylène.

La réduction dans le tube à pH 8,2 est à peu près instantanée.

La réduction dans le tube à pH 7,3 se fait en deux minutes.

La réduction dans le tube à pH 6 est complète au bout de vingt minutes.

Enfin, la réduction dans le tube à pH 4 est à peu près complète au bout d'une heure et demie.

Cette expérience très simple montre donc que deux facteurs physiques interviennent dans le processus d'oxydoréduction réalisée par le tissu rénal *in vitro* : d'une part, l'acidité ionique du milieu qui conditionne en partie la réaction ; d'autre part, la tension en oxygène inversement proportionnelle à la pression d'hydrogène qui règne dans le milieu où s'effectue la réduction.

B. — EXPÉRIENCE SUR L'HYDRO- LYSE DU SACCHAROSE PAR LE REIN.

C'est également par l'étude du tissu rénal *in vitro* que notre maître, M. le professeur G.-H. Roger, et nous-même, avons été mis sur la voie des propriétés du rein de chien vis-à-vis du saccharose.

Nous avons constaté, en effet, que des fragments de rein de cet animal placés à l'étude à 38° dans une solution de sucre de canne en déterminaient lentement l'inversion.

C. — EXPÉRIENCES SUR LA COAGULABILITÉ DU SANG EN PRÉSENCE DU TISSU RÉNAL.

Il ne faut pas se dissimuler que bien des expériences poursuivies à l'aide de pulpes ou de macérations rénales *in vitro* n'ont aucune signification quant aux propriétés physiologiques réelles du rein. Le simple fait de couper le rein fait apparaître, au niveau de la tranche de section, des sucs cellulaires qui, dans les conditions normales, ne sortent pas de la cellule.

Ces sucs ont, on le sait, la propriété d'accélérer la coagulation du sang.

C.-A. Milles a poursuivi récemment à ce sujet une série d'expériences.

Cet auteur s'est servi de plasma peptoné ou oxalaté du chien. Il a étudié l'action coagulante déterminée sur ce plasma par l'adjonction d'extraits ou de pulpe de tissus variés.

De tous les tissus, celui qui détermine le plus rapidement la coagulation, c'est le tissu pulmonaire qui, dans les conditions où s'est placé l'auteur, amène à la dose de trois gouttes la coagulation de 1 centimètre cube de plasma oxalaté en une demi-minute.

Mais, tout de suite après le tissu pulmonaire, celui qui de beaucoup favorise le plus la coagulation, c'est le tissu rénal, qui détermine la coagulation en quatre minutes, ces chiffres s'appliquant aux poumons et aux reins du chien. Chez le lapin et le rat, le pouvoir coagulant du tissu rénal est encore beaucoup plus marqué et presque aussi important que celui du tissu pulmonaire.

L'auteur en conclut que cette propriété puissamment coagulante du tissu rénal peut constituer un processus de protection à l'égard des hématuries d'origine rénale.

Mais, dans les conditions physiologiques normales, le rein a-t-il une action sur la coagulabilité du sang ?

Nous nous sommes demandé, avec M. Henri Bénard, si le sang qui perfuse le rein, suivant la technique que nous avons décrite, était plus coagulable. Il nous a semblé, en effet, en particulier lorsque les expériences durent très longtemps, que le sang tend à former de petits caillots dans l'appareil d'oxygénation. Il se peut que le phénomène soit simplement dû à l'élimination par le rein du citrate ajouté au sang.

Nous avons donc comparé, à l'aide de la technique de Marcel Bloch, la coagulabilité du sang artériel et celle du sang veineux de perfusion.

Les chiffres obtenus sont très voisins.

*
**

Ainsi l'étude des propriétés physiologiques du tissu rénal *in vitro* constitue une méthode intéressante pour effectuer des recherches préliminaires sur les fonctions internes du rein.

Il ne faut pas oublier cependant que cette méthode prête à de sévères critiques.

Tout d'abord, il faut avoir soin d'éviter la pullulation des germes microbiens ; les antiseptiques employés, par exemple l'essence de cannelle, dont nous nous sommes fréquemment servi dans nos recherches avec M. le professeur G.-H. Roger, peuvent être de nature à modifier quelques processus chimiques.

D'autre part, pour étudier certaines propriétés du tissu rénal, il est indispensable d'assurer l'oxygénation du milieu ; mais, même dans ces conditions, la respiration des cellules ne peut être assimilée à celles du rein normalement perfusé par le sang artériel.

Au surplus, il est aisé de se convaincre que bien des réactions qui se passent dans le rein normal ne peuvent être mises en évidence par cette méthode.

En collaboration avec M. Henri Bénard, nous avons repris les expériences de Bunge et Schimideberg sur la synthèse de l'acide hippurique par le tissu rénal *in vitro*.

Nous ne pouvons que confirmer leurs conclusions : la disparition du glycocolle ajouté à l'acide benzoïque est à peu près nulle dans ces conditions. D'ailleurs, Abelous et Ribaud ont montré que, pour obtenir un phénomène de synthèse hippurique avec les macérations rénales, il fallait employer non pas l'acide benzoïque, mais l'alcool benzylique qui, en s'oxydant, fournit l'énergie nécessaire à la réaction.

Nous *concluons* donc que la méthode d'étude du tissu rénal *in vitro* ne constitue qu'une méthode d'essai, une pierre de touche avant d'entreprendre des recherches physiologiques plus complètes.

Il sera toujours prudent de ne retenir les résultats ainsi obtenus qu'après d'autres vérifications.

2. — ACTION DES EXTRAITS DU REIN

Les méthodes de préparation des extraits rénaux sont tellement variées et les résultats physiologiques qu'on a voulu tirer de leur emploi sont si différents, qu'il nous est impossible d'énumérer tous les essais faits dans ce sens.

Malgré tout l'intérêt de la question, il nous est en particulier à peu près impossible de mentionner, dans ce mémoire de physiologie, les essais pourtant fort instructifs, poursuivis par les cliniciens sur l'opothérapie rénale dans les néphrites.

Comme le remarque si justement J. Castaigne (1) : « L'abondance même des documents publiés sur cette question, les divergences, les points encore obscurs ou mal définis que l'on peut y relever, ne sont pas sans jeter un certain trouble dans cette question, d'autant plus qu'en dehors de l'opothérapie rénale proprement dite, on a utilisé des extraits organiques autres que les reins et qui ont cependant donné des résultats thérapeutiques très intéressants. »

Nous renvoyons donc à l'exposé très clair de J. Castaigne pour les résultats donnés par l'opothérapie rénale sous ses différentes formes : extrait de rein injectable, extrait de rein sec, pulpe ou macération de rein frais, lipoides rénaux (Iscovesco), sérum de veine rénale.

Nous renoncerons donc à exposer tous les résultats physiologiques obtenus à l'aide d'extraits rénaux suivant les procédés les plus différents et, à titre d'exemple seulement, nous rapporterons :

- 1° Les effets cardiovasculaires des extraits du rein ;
- 2° Les résultats de l'opothérapie rénale sur l'hypertrophie compensatrice après néphrectomie unilatérale ;
- 3° Par contre, nous exposerons un peu plus longuement les recherches poursuivies par M. le professeur agrégé Charles Richet fils et ses collaborateurs J. Gournay et Minet, sur le pouvoir diurétique du liquide de perfusion rénale, car il s'agit d'un extrait obtenu dans des conditions tout à fait électives, en ne recueillant que les substances susceptibles de passer dans les vaisseaux de l'organe.

(1) J. CASTAIGNE : *Le Livre du Médecin : Maladie des Reins*, p. 183, Poinat, éditeur, 1918.

A. — ACTION DES EXTRAITS DE
REIN SUR LA PRESSION
ARTÉRIELLE.

Rappelons rapidement les expériences de Tigerstedt et Bergmann. Ces auteurs injectent un extrait frais, aqueux ou alcoolique, de substance corticale rénale. Ils observent une forte augmentation de la pression sanguine, qui augmente du quart ou de la moitié de sa valeur initiale.

Ces auteurs ont même fait une expérience très curieuse : injectant du sang de la veine rénale chez l'animal néphrectomisé, ils auraient observé régulièrement l'élévation de la pression artérielle.

Cette expérience, d'ailleurs, peut s'interpréter autrement que par l'introduction d'une hormone hypertensive, sans qu'il soit de plus absolument démontré qu'elle soit d'origine rénale.

Parmi les confirmations expérimentales des faits avancés par Tigerstedt et Bergmann, il faut signaler les recherches de Crosmarie, qui ont été poursuivies à l'aide d'extraits de glande rénale fraîche, macérée pendant quelques heures à froid dans une solution de chlorure de sodium.

Malheureusement, lorsqu'on relit, dans la thèse de Crosmarie, les conditions expérimentales dans lesquelles s'est placé cet auteur, on ne peut retenir sans les plus expresses réserves les conclusions de son travail.

B. — EXTRAITS NÉPHROPOIÉTIQUES.

M. le professeur Carnot, en collaboration avec M. Lelièvre, puis avec M^{me} Carnot, a publié une série de recherches sur l'hypertrophie compensatrice du rein.

Il a constaté que l'ingestion de sérum ou d'extraits rénaux provenant d'animaux en régénération rénale après néphrectomie unilatérale, que l'injection ou l'ingestion de rein fœtal activait les phénomènes d'hyperplasie compensatrice après ablation d'un rein.

Nous avons effectué, avec notre collègue Miraillié, une néphrectomie unilatérale chez cinq lapereaux de quatre semaines, dont quatre survécurent à l'opération. Un sixième lapin de la même portée fut gardé à titre de témoin. Parmi les lapins opérés, deux reçurent une nourriture ordinaire, et les trois autres reçurent

chaque jour 20 centigrammes de poudre de rein desséché, mélangée à du son.

Au bout de trois mois, les cinq animaux furent sacrifiés.

L'animal témoin pesait 1865 grammes, et chacun de ses reins 5 gr. 10. Les deux animaux ayant reçu une nourriture normale pesaient respectivement 1830 et 1920 grammes et leur unique rein pesait 5 gr. 90. Les trois lapins ayant ingéré l'extrait sec de rein pesaient 1810, 1940, 1875 grammes et leur rein pesait respectivement 6 gr. 20, 7 gr. 50, 7 gr. 05.

Tout ce que nous pouvons conclure d'une expérience portant sur un nombre si restreint d'animaux, c'est qu'il est possible que l'opothérapie rénale ait accéléré le processus d'hypertrophie compensatrice. Comme, d'après Henri Bayle, l'hypertrophie compensatrice est complète entre le quarante-cinquième et le cinquantième jour, nos constatations tombent dans les limites indiquées par cet auteur.

Mais, encore une fois, nos expériences sont trop peu nombreuses pour que nous ne soyons pas à l'abri d'erreurs multiples.

C. — EFFETS DIURÉTIQUES DU LIQUIDE DE PERFUSION ALCALINE DU REIN.

A côté des extraits aqueux ou glycerinés obtenus en broyant la glande rénale, il faut faire une place tout à fait à part à ceux qui sont obtenus en perfusant simplement les vaisseaux de la glande.

En étudiant les autolysats dans un prochain chapitre, nous insisterons sur les avantages de cette méthode. Aussi tenons-nous à rapporter les recherches de Charles Richet fils, poursuivies en collaboration avec J.-J. Gournay et Minet, sur le pouvoir diurétique du liquide de perfusion rénale.

Les auteurs se sont servis de reins de veaux de deux à six mois. Ces animaux avaient été abattus dix-huit heures environ avant l'expérience. Beaucoup plus rarement, ils ont opéré avec des reins de chiens sacrifiés tout de suite avant la perfusion.

Ils font entrer dans les artères une solution à 3,6 ‰ de carbonate de soude anhydre et ils recueillent par la veine environ 60 à 100 centimètres cubes, pour chacun des reins, du liquide plus ou moins chargé de sang. Ce liquide, après ébullition, filtration et souvent stérilisation à 105° pendant une heure, détermine lorsqu'on l'injecte dans les veines, mais non par injection sous-cutanée, une

diurèse marquée. Cette diurèse se manifeste très nettement sur l'animal, que le cathétérisme des uretères a rendu anurique. L'élimination aqueuse provoquée par l'injection passe par un maximum au bout de quinze à vingt minutes. L'effet diurétique dure entre une et trois heures; il y a non seulement hydrurie, mais aussi azoturie et chlorurie marquées.

Le liquide injecté agit directement sur la sécrétion rénale et non par l'intermédiaire de la pression artérielle ou du système nerveux.

Les auteurs, constatant que la deuxième et la troisième injection de liquide diurétique restent sans effet, admettent qu'il s'agit d'un phénomène de tachysynéthie.

La substance ainsi obtenue par perfusion des vaisseaux de la glande rénale est thermostable en solution alcaline. Elle est précipitée avec le phosphate de chaux. Elle est indialysable et n'est soluble ni dans le chloroforme ni dans l'éther.

Dans l'ensemble, la précipitation par l'alcool atténue ou supprime le pouvoir diurétique. Cette substance diurétique est insoluble en solution acide ou neutre. Déjà, dans une solution à pH 8,2, elle semble n'être que partiellement soluble.

Des essais de purification par des précipitations successives au point iso-électrique déterminent l'affaiblissement du pouvoir de diurèse.

Enfin on peut la purifier en précipitant le liquide de perfusion rénale avec le chlorure de sodium à saturation et en reprenant le précipité par une solution alcaline ($\text{Co}^3 \text{Na}^2$, en solution à 1 %).

Les expériences de Charles Richet fils et de ses collaborateurs présentent le grand intérêt d'appuyer les recherches des cliniciens sur le pouvoir diurétique des extraits rénaux et de préciser les données des classiques sur la diurèse provoquée par les extraits de reins.

Cependant, nous avons rangé à dessein ces expériences parmi celles qui utilisent les extraits rénaux et non pas parmi celles qui ont été poursuivies à l'aide des techniques de perfusion.

On ne saurait soutenir, en effet, que le passage à travers le rein d'un animal mort depuis dix-huit heures d'une solution carbonatée sodique constitue une expérience de perfusion, au sens limité où nous l'avons pris dans un précédent chapitre de ce travail, c'est-à-dire d'un procédé cherchant à maintenir l'intégralité des fonctions glandulaires.

La technique de Charles Richet fils et de ses collaborateurs se rapproche beaucoup plus de celle de Petrowski, ou de celles que

M. le professeur G.-H. Roger et nous-même avons employées dans nos expériences sur les autolysats rénaux, dont nous allons rapporter, avec les réserves nécessaires, les résultats dans un prochain chapitre.

On ne peut donc que se ranger aux remarques de M. le professeur F. Rathery, qui constate que le liquide de perfusion ainsi obtenu constitue simplement une sorte de macération du rein. D'ailleurs, cet auteur, en collaboration avec M. le professeur Carnot, utilisant du sang retiré de la veine rénale, après perfusion, pour réaliser un nouveau passage à travers un autre rein, n'a pas trouvé que ce liquide soit doué d'une propriété spéciale diurétique.

On voit donc qu'il faut se montrer très réservé dans l'interprétation physiologique des expériences poursuivies à l'aide des extraits rénaux. On ne pourra concevoir leur portée physiologique que lorsque, par des expériences complémentaires poursuivies avec les autres techniques d'étude des fonctions internes du rein, on aura pu confirmer l'existence des faits avancés et préciser leur valeur.

3. — ENZYMES DU REIN

Le rein possède un grand nombre de ferments. La liste de ceux qu'on connaît est déjà longue; elle serait peut-être plus importante encore si l'on se donnait la peine d'étudier systématiquement la question. Nous aurons précisément l'occasion de rapporter une série de recherches que nous avons faites sous la direction de M. le professeur G.-H. Roger, sur l'invertase du rein de chien, enzyme qui, à notre connaissance, avait passé jusqu'ici inaperçue.

Ces ferments sont d'importance très inégale.

Il faut tout d'abord distinguer ceux qui ne sont pas proprement sécrétés par le rein, mais qui sont simplement éliminés par lui et qu'on retrouve dans les urines. Nous verrons précisément qu'il en est ainsi pour la pepsine et l'amylase rénale.

D'autre part, certains ferments dont on a reconnu l'existence dans le rein ne nous semblent jouer qu'un rôle assez exceptionnel. Tels sont, par exemple, les enzymes qui hydrolysent l'asparagine ou qui décomposent la phlorizine. D'autres, par contre, semblent avoir une certaine importance dans le jeu des fonctions internes du rein : tels sont, sans doute, la lipase, la phosphatase, la sulfatase, l'arginase, l'histozyme et certains enzymes autolytiques.

Si nous mettons à part les ferments oxydoréducteurs, dont nous avons étudié l'action dans un précédent chapitre (oxydase, réductase, aldéhydase, les xanthinoxydases, etc...), presque tous les ferments du rein, à l'exception de la glucolase, peuvent être considérés comme des enzymes hydrolysants.

Voici la *classification* que nous en proposons :

- 1° *Ethérases* : lipase, phosphatase, sulfatase et autres éthérases ;
- 2° *Carbohydrases* : amylase (?), invertase, nucléosidase, glucosidase ;
- 3° *Protéases* : thrombine (?), protéases, peptidases, arginase, asparaginase, histozyme, enzyme autolytique.

On a encore décrit la présence, dans le rein, d'un ferment urolytique dont nous exposerons les propriétés en étudiant les rapports entre la fonction interne et la fonction péxique de la glande rénale.

Nous allons rappeler rapidement les principales données actuelles sur la plupart de ces ferments. Nous nous réservons d'étudier la lipase lorsque, dans la deuxième partie de ce travail, nous exposerons l'action du rein sur les graisses.

Nous consacrerons un chapitre à part à l'étude de l'invertase du rein de chien, sur laquelle nous avons effectué des recherches personnelles.

A. — ÉTHÉRASES.

a) PHOSPHATASE.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous aurons à exposer de nombreuses recherches récentes, principalement de l'école allemande, qui remettent complètement en question l'excrétion des phosphates urinaires.

D'après ces importants travaux, déjà confirmés en Angleterre, les phosphates urinaires ne proviendraient qu'en très minime partie des phosphates inorganiques du plasma et seraient presque entièrement sécrétés par le rein, aux dépens des molécules phosphorées organiques.

C'est dire toute l'importance qu'il faut accorder aux recherches concernant les phosphatases rénales.

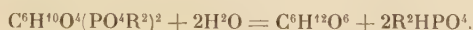
Ces recherches ont été principalement poursuivies par Eichholtz, Robinson et Brull (1925), Rosenfeld (1925), Demuth (1925),

H.-D. Kay (1926), R.-F. Brain et H.-D. Kay (1927), Erdtman (1928), Brain, Kay et Marshall (1928).

Enfin nous y ajouterons les recherches de l'école de Neuberg sur les sucrose-phosphatases.

Les phosphatases du rein peuvent être rangées dans le groupe des éthérases : elles hydrolysent, en effet, les composés organiques phosphorés, qui peuvent être considérés comme des éthers-sels de l'acide phosphorique et de divers alcoyles. On sait, depuis les recherches d'Embden et de son école, l'importance des éthers-sels de l'acide phosphorique et des hydrates de carbone, à chaîne linéaire ou cyclique (acides hexose-phosphorique, glycéro-phosphorique, sucrose-phosphorique et inosito-phosphorique). On sait également l'importance du noyau phosphoré dans les nucléotides.

L'action de la phosphatase sur un hexose-phosphate rénal peut être exprimée par la formule :

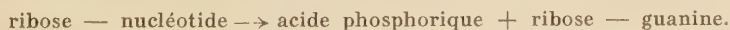


La sucrose-phosphatase transforme les sucrose-phosphates en saccharose et phosphates par hydrolyse.

De même la glycéro-phosphatase présent dans le rein transforme l'acide glycéro-phosphorique, qui est un important constituant de la lécithine et d'autres lipoides, en glycérine et en acide phosphorique.

La phytase transforme la phytine en inosite et acide phosphorique.

Enfin les nucléotidases, qui existent dans le rein, le sang et le pancréas, sont capables d'hydrolyser les nucléotides en dégageant l'acide phosphorique, d'une part, et, d'autre part, un composé hydrocarboné purique ou pyramidique suivant la réaction :



Les techniques d'études de cette phosphatase rénale ont été données par Eichholtz, R. Robinson et A. Brull, ainsi que par Fritz Demuth.

Ces auteurs recommandent l'emploi de l'hexose-diphosphate de soude contenant 11,56% de phosphore. On en prépare une solution à 10 %, dans laquelle on ajoute la pulpe d'organe frais. On prépare un témoin en mettant la même quantité de pulpe dans l'eau distillée. Il faut avoir soin de mesurer le pH au début et à la fin de la réaction, car celle-ci entraîne un abaissement du pH.

Le pH optimum d'action est compris entre pH 6 et pH 7,3.

Il est tout à fait curieux de souligner que ce pH est précisément compris entre celui de l'urine normale et celui du plasma.

Erdtman a montré que les sels de magnésium activent la phosphatase du rein même en solutions 0,000004 moléculaires.

H.-D. Kay a remarqué que la phosphatase du rein se trouve en permanence dans cet organe, alors qu'au niveau des autres, les os, par exemple, elle n'existe que pendant la croissance, au moment où l'os a besoin de transformer les composés phosphorés pour créer le phosphate tricalcique qui entre dans sa composition. Dans le rein, au contraire, la phosphatase semble jouer un rôle fonctionnel permanent.

Rosenfeld s'est assuré que cette phosphatase rénale n'agissait pas seulement sur les composés phospho-hydrocarbonés, mais sur les nucléines.

De tous les organes examinés, le rein est, de beaucoup, avec le pancréas, celui qui détermine la plus forte hydrolyse de tous les éthers-sels de l'acide phosphorique.

Beaucoup plus curieuses encore sont les expériences de Eichholtz, Robinson et Brull. Ces auteurs, on le sait, ont poursuivi de très importantes expériences sur la perfusion du rein à l'aide du dispositif « cœur-poumon » de Starling. Ils ont constaté que, dans ces conditions, le rein est incapable de concentrer le phosphore inorganique normal du sérum sanguin, mais qu'il hydrolyse abondamment les phosphates organiques ajoutés au sang perfusant et qu'il élimine leur phosphore à l'état de phosphate inorganique dans l'urine à une concentration bien supérieure à celle des phosphates inorganiques du sérum.

Brain et Kay ont enfin constaté que la phosphatase diminue considérablement dans les reins humains frappés par la néphrite chronique, et dans les reins du lapin intoxiqué par l'urane.

Nous mentionnons seulement ici ces expériences. Dans la deuxième partie de cette étude, nous poserons la question du rôle possible d'une fonction interne du rein dans la production des phosphates urinaires.

b) SULFATASE.

La sulfatase rénale hydrolyse les éthers-sels de l'acide sulfurique, conformément à la réaction :



L'action de la sulfatase se détermine aisément en dosant le phénol ou le sulfate produit.

L'existence de sulfatase a été signalée dans le muscle, le foie, les nerfs, le cerveau (C. Neuberg et E. Färber, C. Neuber et J. Hirsch, C. Neuberg et E. Simon).

Neuberg et ses collaborateurs ont donné un procédé de préparation de la sulfatase rénale. Il ne s'agit pas là d'un endo-enzyme, mais d'un ferment soluble. D'après les chiffres publiés par ces auteurs, le rein vient, avec le foie, tout à fait en tête des organes pour sa richesse en sulfatase. Il est capable de décomposer en six jours 11,50 $\frac{1}{100}$ d'un phényl-sulfate, lorsqu'on se sert de rein frais, et 8,16 % lorsqu'on se sert du ferment isolé d'un poids égal d'organe.

Les recherches de Neuberg ont été confirmées par Rosenfeld. Cet auteur, en laissant se prolonger l'hydrolyse pendant dix-huit jours, a constaté que le rein arrivait à décomposer 26 % du phényl-sulfate de potasse. Il place le rein tout à fait en tête des organes producteurs de sulfatase.

Il serait particulièrement intéressant de pouvoir connaître le rôle de cette sulfatase dans le travail interne du rein.

c) AUTRES ÉTHÉRASES.

Noyes et Falk ont donné une méthode générale de recherche des éthérases en étudiant l'action des divers tissus sur les acétates, les butyrates, les benzoates des divers alcoyles (éthyle, méthyle, etc.).

D'après leurs recherches, les tissus se classent en général dans l'ordre suivant pour leur richesse en éthérases : foie, poumons, testicules, rein, cerveau, muscle.

L'existence de ces éthérases explique l'action hydrolysante du rein sur le salol (salicylate de phényle) et le gaïacol (éther monométhylque de la pyrocatechine).

B. — CARBOHYDRASES.

a) AMYLASE.

Ambard et ses collaborateurs ont étudié l'élimination de l'amylase par le rein. Cette substance se trouve, en effet, en assez grande abondance dans l'urine. Mais on peut également en révéler la présence dans le sérum sanguin. Fait très particulier, alors que son

taux semble peu varier dans le sérum, sa quantité dans l'urine est sujette à des variations importantes dues en partie à la digestion (P. Stocks).

L'urine normale renfermerait pour Loeper 0,20 à 0,25 p. 1500 d'amylase. Enriquez, Ambard et Binet calculent l'activité amylolytique des urines en unités sucre-gramme-heure.

Wohlgemuth trouve une élimination quotidienne à peu près constante d'amylase pour chaque individu.

Il semble bien établi, actuellement, que cette amylase urinaire n'est pas sécrétée par le rein, et n'est qu'éliminée par lui. Elle diminue considérablement lorsque la fonction excrétrice est entravée (D. Stafford et T. Addis) ; en même temps que les déchets azotés, cette substance est alors retenue dans le sang (D. Corbett, A.-F. Sladden, P. Stocks, J. Wohlgemuth).

Il se peut que, lors de son passage à travers le rein, ce ferment ait un rôle physiologique, mais il ne semble pas appartenir en propre à la glande rénale.

b) NUCLÉOSIDASE.

La nucléosidase, qui a la propriété de transformer les nucléosides en ribose et adénine, existe dans le rein en grande abondance (P.-A. Levene, M. Yamagawa et I. Weber).

On peut l'extraire de l'organe en le broyant dans une solution à 10 % de chlorure de sodium, puis en soumettant la bouillie d'organe à la presse hydraulique. Après concentration du liquide obtenu, on précipite l'enzyme par l'acétone.

c) GLUCOSIDASE.

Carl Oppenheimer signale la présence de glucosidase dans le rein. Gérard a, en effet, montré que l'extrait cortical de rein de cheval et de lapin hydrolyse l'amygdaline et la salicine.

C. — PROTÉASES.

a) THROMBINE.

Les recherches de Mills, que nous avons mentionnées, font admettre par certains physiologistes américains qu'il existe dans le rein des ferments analogues à la thrombine.

Okanero y avait d'ailleurs signalé la présence d'un ferment coagulant (chymosine).

b) PROTÉASES.

Les protéases du rein ont été récemment étudiées par S.-G. Hedin. Cet auteur a trouvé dans le rein de l'érepsine et un enzyme hydrolysant la caséine. Ces ferments avaient respectivement leur optimum d'action à pH 7,8 et pH 4,3-5,6.

Par contre, Hedin nie la présence de pepsine et de trypsine dans le tissu rénal.

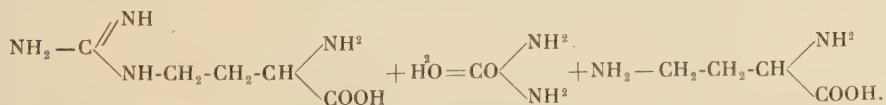
Cependant, on trouve de la pepsine dans l'urine. La quantité qu'on y rencontre est souvent, mais non toujours, parallèle à celle qui existe dans le sang ou dans l'estomac (M. Loeper et J. Baumann). Bien plus, on constate un accroissement de l'activité peptique du sérum dans l'imperméabilité rénale (M. Loeper et Debray, K. Hizume). Il semble donc bien que la pepsine, tout comme l'amylase, fasse partie des ferments digestifs qui passent dans la circulation sanguine et sont éliminés par le rein. Elle ne semble pas entrer en jeu dans les fonctions internes proprement dites du rein.

Cependant Grober, Ellinger et Sholz ont montré que la pepsine urinaire comprenait un ferment et un proferment, et Neumeister admettrait que la cellule rénale transforme partiellement le proferment en ferment.

Enfin, Carl Oppenheimer signale dans le rein l'existence de peptidases qui sont sans doute semblables à l'érepsine signalée par Hedin.

c) ARGINASES.

La présence d'arginase dans le rein pose la question de la production d'une certaine quantité d'urée au niveau même de cet organe. En effet, l'arginase produit de l'ornithine et de l'urée, à partir de l'argine, suivant la formule :



Alors que, chez les vertébrés inférieurs, l'arginase est répandue dans tout l'organisme, chez les mammifères, par contre, elle est presque uniquement localisée dans le foie et le rein.

La réaction de l'arginase est arrêtée par la formation de l'orni-

thine, mais pas par celle de l'urée, laquelle d'ailleurs s'élimine au fur et à mesure de sa production par le rein. Cette constatation tend à limiter l'importance du rôle physiologique possible de l'arginase. Cependant l'arginine ne peut être transformée en ornithine et urée que par le rein, chez certaines espèces animales, tels les oiseaux, dont le foie ne contient pas trace d'arginase.

On a fait remarquer que la quantité d'urée produite aux dépens de l'arginine ne constitue que le dixième environ de la quantité totale présente dans les urines (S. Edlbacher et P. Bonem, A. Hunter et J. Dauphinée, A. Clementi). Mais, précisément chez les oiseaux, l'excrétion azotée est presque entièrement uratique; or, le rein est, chez eux, le seul organe qui contienne de l'arginase. Il se peut donc que, chez ces animaux tout au moins, la présence d'arginase dans le rein soit le témoin d'une fonction interne de cet organe.

b) ASPARAGINASE.

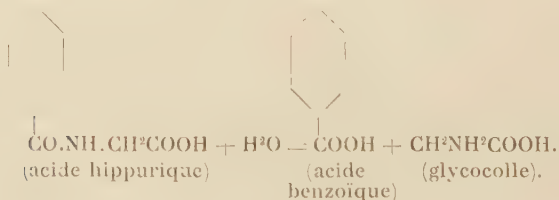
L'asparaginase a été signalée dans le rein des oiseaux par A. Clementi.

Fait particulièrement intéressant, et qui plaide en faveur du rôle possible de cet enzyme dans les fonctions internes du rein, c'est que l'asparaginase paraît augmenter considérablement lorsque les aliments contiennent de grosses quantités d'asparagine.

e) HISTOZYME.

Schmideberg, Minkowski, J.-A. Smorodinzew ont décrit la présence dans le rein d'un ferment qu'ils ont nommé « histozyme » et qui a la propriété de dédoubler l'acide hippurique et des substances voisines telles que l'acide *d*- α -benzylaminobutyrique, la *l*-benzoylleucine et la benzyle- α -alanine.

La réaction s'exprime de la façon suivante :



Il est particulièrement intéressant de signaler la présence de cette hippuricase dans le rein, alors que cet organe, comme nous le verrons, possède la très curieuse propriété de faire la synthèse de l'acide hippurique.

On s'est posé, avec juste raison, la question de savoir si l'agent de synthèse de l'acide hippurique n'était pas voisin de l'agent d'hydrolyse; il se passerait un phénomène analogue à celui de la synthèse de l'amygdaline par l'émulsine, enzyme qui, on le sait, a précisément pour action de dédoubler ce glucoside.

f) ENZYMES AUTOLYTIQUES.

A la suite des recherches de L. Launoy sur l'autolyse aseptique, différents auteurs ont étudié le mécanisme de l'autolyse rénale. Nous avons vu qu'on est aujourd'hui d'accord pour admettre que deux groupes de protéases peuvent intervenir : d'une part, celles qui sont sécrétées par le rein, telles l'érepsine et les protéases du même genre, et d'autre part celles qui ne sont qu'éliminées par cet organe, telle la pepsine.

O. Steppuhm et Y. Dureh Delage, qui ont repris récemment cette étude, ont vu qu'au cours de l'autolyse, certains enzymes semblaient se développer et que notamment l'autolyse du rein s'accompagne d'un enrichissement très net du milieu en pepsine.

Tels sont les principaux enzymes du rein, du moins ceux dont on ait jusqu'à ce jour fait une étude systématique.

Quel est exactement le rôle de chacun d'eux dans les fonctions internes de cet organe ? Il est bien difficile de s'en faire actuellement une idée.

D'une façon générale, la richesse d'un organe en ferment fait supposer une forte activité sécrétoire : or, c'est précisément le cas du rein.

Mais ce n'est pas parce qu'on trouve dans le rein un enzyme actif qu'on peut en conclure immédiatement à une sécrétion interne importante de cet organe. Une telle supposition ne s'imposerait que si on trouvait le ferment seulement dans le rein, et nulle part ailleurs dans l'organisme. Or, nombre des enzymes étudiées se retrouvent dans d'autres organes. Cependant, certains ferments appartiennent à peu près exclusivement au rein. Ce sont : la lipase, dont les caractères semblent assez spécifiques, la phosphatase, la sulfatase, dont le rein est particulièrement riche, l'invertase, qui, chez le chien, a des propriétés bien spéciales, l'arginase et l'histozyyme.

L'étude des enzymes du rein constitue donc, en définitive, une méthode de valeur pour déceler l'existence des fonctions internes de cet organe, à la condition de tenir compte des réserves que nous venons de formuler.

Au surplus, il convient de se souvenir du caractère de spécificité des enzymes: lorsqu'on aura constaté la présence de l'un d'eux dans le rein d'un animal, il sera prudent de ne pas généraliser cette notion à d'autres espèces.

Cette conclusion, dont nous avons vu l'importance en ce qui concerne l'arginase, trouve encore un appui dans les recherches que nous avons poursuivies sur l'invertase du rein de chien.

INVERTASE DU REIN DE CHIEN.

Le rein élimine avec la plus grande facilité tous les disaccharides et en particulier le saccharose.

Les récentes recherches de H.-J. Hamburger et R. Brinkman ont montré qu'il en était d'ailleurs de même pour à peu près tous les sucres, à l'exception du glucose.

Cependant, lorsqu'on récolte les urines d'animaux auxquels on injecte de petites quantités de saccharose, on est frappé de constater, en particulier chez le chien, qu'on ne retrouve pas dans les urines la totalité du sucre injecté. Les quantités retrouvées varient entre 60 et 85 % chez le chien et entre 82 et 99 % chez le lapin, suivant la rapidité de l'injection, la quantité de sucre injectée et la concentration moléculaire de la solution: notre maître, M. le professeur G.-H. Roger, a poursuivi à ce sujet une série d'intéressantes expériences.

Pourtant, nous n'avons vu nulle part mentionnée l'existence d'une invertase rénale. Ni le traité récent de Carl Oppenheimer, ni le livre si bien documenté que viennent de faire paraître Selman-A. Waksman et Wilburt-C. Davison, ne signalent l'existence d'invertase dans le rein.

Or, nous allons rapporter ici une série d'expériences, faites sous la direction de notre maître, M. le professeur G.-H. Roger, qui démontrent non seulement que le rein de certains animaux possède la propriété d'invertir le saccharose, mais que ce ferment, d'ailleurs peu actif, est propre à la glande rénale et ne provient pas d'un autre point de l'organisme, en particulier de l'intestin.

Nous allons exposer successivement les recherches physiologiques et chimiques qui nous ont amené à faire ces constatations.

1° TECHNIQUE D'ÉTUDE.

On prélève sur un chien, tué par hémorragie, un petit fragment de rein (2 à 3 grammes). On le place dans un flacon bouché contenant 50 centimètres cubes d'une solution de saccharose à 10 %.

On ajoute quelques gouttes d'essence de cannelle de Chine, pour éviter toute putréfaction et on laisse à l'étuve à 37° pendant quarante-huit heures. Au bout de ce temps, on prélève 10 centimètres cubes du liquide; on y ajoute 2 centimètres cubes de tungstate de soude à 10 % et 2 centimètres cubes d'acide sulfurique 2/3 N pour précipiter les albumines. Après filtration, on neutralise par la soude 2/3 N; on complète à 20 centimètres cubes et on dose le sucre réducteur sur 2 ou 5 centimètres cubes de prise à l'aide de la liqueur de Fehling.

On a soin de vérifier que le glucose trouvé ne provient pas de la substance rénale en préparant un flacon témoin contenant le même poids de rein dans une solution chlorurée sodique.

On vérifie également que l'hydrolyse microbienne n'est pas en jeu en préparant un flacon de la même solution de saccharose additionnée de la même quantité d'antiseptique, mais sans adjonction de substance rénale.

Dans ces conditions, on constate régulièrement une inversion importante du saccharose lorsque le rein dont on s'est servi est un rein de chien.

2° ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE.

Nos recherches ont porté sur les différentes influences physiologiques susceptibles de modifier l'inversion du saccharose.

a) *Pouvoir inversif des différents organes.*

En dehors du tube digestif, dont certaines portions sont si riches en invertase, nous avons recherché si d'autres organes du chien possédaient la même action sur le saccharose. Voici une de nos expériences :

Chien noir (11 kgr.) tué par hémorragie.

Poids d'organe utilisé.....	2 gr. 50	
Solution de saccharose.....	15 cm ³ à 4 %	
Quantité de glucose produite :		
Rein	après 5 h.	1 gr. 60 par litre.
	après 48 h.	24 gr. 60 —
Rate	après 48 h.	2 gr. 80 —
Poumon	après 48 h.	2 gr. 20 —
Muscle	après 48 h.	2 gr. 90 —

Dans de nombreuses expériences, on retrouve des chiffres semblables, l'importance de l'hydrolyse variant, comme nous le verrons, suivant le poids d'organe utilisé, la quantité de saccharose présente et la durée de l'expérience.

En opérant avec une solution de saccharose à 10 %, on constate que, en quarante-huit heures, 12 à 25 % du dissaccharide sont dédoublés.

Ces constatations méritent une petite discussion.

Les faibles quantités de sucre réducteur que l'on trouve tout au début des expériences peuvent provenir en partie du glucose contenu dans le fragment d'organe ou de celui qui se produit dans l'hydrolyse de ses albumines.

Dans les expériences où nous nous servons d'essence de cannelle, il faut tenir compte de la disparition partielle du glucose formé puisque, comme nous l'avons vu, le rein contient une glucolase. Mais nous avons pu nous assurer que cette erreur n'est pas considérable en opérant en présence de phosphate monosodique et de fluorure de sodium dont le mélange a, comme on sait, un pouvoir antiglycolytique.

En résumé donc, en opérant chez le chien, on constate que, en dehors du tractus intestinal, le rein, et le rein seul, possède un pouvoir inversif marqué sur le saccharose.

b) *Influence de l'espèce animale.*

En opérant avec d'autres animaux, trouve-t-on les mêmes résultats ?

Voici une expérience faite sur le lapin :

Lapin gris de 2450 grammes.

Poids de substance rénale utilisée.....	3 gr.	
Solution de saccharose.....	15 cm ³ à 4 %	
Quantité de glucose produite :		
Rein	après 15 h. 1/2	2 gr. 50 par litre.
"	après 7 jours..	4 gr. 50
Poumon ...	après 7 jours..	2 gr. 50 —
Muscle	après 7 jours..	2 gr. 20
Témoin (solution saccharosée non additionnée d'organe) 2 gr.		

Cette expérience, maintes fois répétée, met en évidence que le rein du lapin ne possède à peu près aucun pouvoir inversif sur le saccharose.

Le résultat est encore plus net si, au lieu de se servir d'une solution de saccharose à 4 %, on se sert d'une solution à 10 %.

Dans ces conditions, aussi bien la corticale que la médullaire du lapin ne déterminent aucune inversion du saccharose.

c) Pouvoir inversif de la corticale et de la médullaire.

C'est dans la corticale qu'est localisée l'invertase du rein de chien.

La médullaire n'est pas complètement dépourvue d'action, mais son pouvoir inversif est de six à douze fois plus faible que celui de la corticale. D'un chien à l'autre, les chiffres sont d'ailleurs remarquablement constants.

Nous avons constaté que, chez le lapin, aussi bien la corticale que la médullaire sont dépourvues d'action.

d) Influence de l'asphyxie.

La seule condition physiologique qui nous ait paru aggraver un peu le pouvoir inversif, c'est l'asphyxie. L'expérience (22 juin 1925) est faite sur un chien de 15 kilogrammes anesthésié à la chloralose.

Asphyxie par compression progressive de la trachée.

On prélève un fragment d'un des reins, qui est très congestionné, et on place 3 grammes de corticale, pendant quarante-huit heures, à l'étuve, dans 50 centimètres cubes d'une solution de saccharose à 10 %.

Dans un autre flacon, on place 3 grammes de médullaire.

Au bout de quarante-huit heures, le flacon où l'on a placé un fragment de corticale contient 29 gr. 40 de sucre réducteur.

La solution sur laquelle a agi le même poids de médullaire en contient 8 gr. 06.

e) Influence de l'atrophie par ligature de l'uretère.

L'atrophie du rein provoquée par ligature de l'uretère détermine la disparition du pouvoir inversif du rein.

EXPÉRIENCE. — Chien noir, 14 kilogrammes (29 juin 1927). Anesthésie à la chloralose.

Découverte du rein gauche par voie lombaire et ligature de l'uretère par un fil de soie.

Fermeture en trois plans.

Fonctions internes du rein.

Le 19 août, on sacrifie le chien par dilacération du bulbe.

On trouve une grosse hydronéphrose du côté gauche, contenant environ 150 centimètres cubes de liquide. Le parenchyme rénal est très aminci. On prélève 2 gr. 50, que l'on met pendant quarante-huit heures à l'étuve, dans 50 centimètres cubes d'une solution de saccharose à 10 %. Au bout de ce temps, on trouve 1 gr. 10 par litre de sucre réducteur.

Le rein droit du même chien est prélevé en même temps. On met 2 gr. 50 de corticale et le même poids de médullaire dans 50 centimètres cubes de saccharose à 10 %. Au bout de quarante-huit heures, la substance corticale a déterminé la production de 17 gr. 86 de sucre réducteur par litre et la médullaire seulement 2 grammes.

f) Influence de l'hypertrophie rénale.

Nous avons recherché si l'hypertrophie rénale compensatrice réalisée après néphrectomie unilatérale déterminait une augmentation du pouvoir inversif.

Nous avons constaté que l'augmentation de volume du rein consécutive à la néphrectomie unilatérale ne détermine aucune variation de ce pouvoir.

Dans une série d'autres expériences, nous avons voulu préciser un point capital au point de vue physiologique. L'invertase rénale est-elle un ferment propre au rein, ou n'est-elle qu'une substance de passage provenant d'un autre organe et que l'émonctoire rénal est chargé d'éliminer ?

Trois groupes d'expériences plaident en faveur de la première hypothèse.

g) Influence des injections de saccharose.

Ces expériences ont été poursuivies aussi bien chez le chien que chez le lapin.

On sait que l'invertase intestinale est contenue dans les cellules de la muqueuse et qu'en faisant baigner un fragment d'anse dans une solution de saccharose on attire le ferment dans la solution.

Nous nous sommes demandé si l'injection de saccharose n'aurait pas pour effet d'attirer dans le sang l'invertase provenant de l'intestin, laquelle serait arrêtée au passage par le rein.

Dans une première série d'expériences, nous avons pratiqué chez le chien des injections répétées de saccharose, les deux reins étant en place.

Ces injections ont été faites par voie sous-cutanée, à raison de 1 gramme de saccharose par kilogramme, soit 10 centimètres cubes

de la solution à 10 %. L'injection a été répétée chaque jour pendant un temps variant de deux à quatre semaines.

Au bout de ce temps, l'animal a été sacrifié par hémorragie.

Dans ces conditions, on constate effectivement l'apparition dans le sang d'un léger pouvoir inversif comparable à celui de la médullaire rénale.

Mais, contrairement à notre attente, on observe une diminution considérable du pouvoir inversif du rein : voici par exemple une de nos expériences.

Chien noir et fauve : 5 kgr. 400.

Injection sous-cutanée quotidienne de 54 centimètres cubes d'une solution de saccharose à 10 % (solution sensiblement isotonique).

A partir du 11 mars 1925 :

le 12 mars, urines.....	540 cm ³ ; pas d'invertase.
le 13 — —	450 cm ³ —
le 14 — —	740 cm ³ —

Les injections sont prolongées jusqu'au 23 mars.

A cette date, on sacrifie l'animal par hémorragie. Dans une série de flacons contenant chacun 50 centimètres cubes de solution de saccharose à 10 %, on place 2 gr. 50 de corticale, 2 gr. 50 de médullaire rénale, 10 centimètres cubes de sang fluoruré, 10 centimètres cubes de sang oxalaté.

Après vingt-quatre heures d'étuve à 37°, on obtient les quantités suivantes de sucre réducteur :

Corticale	8 grammes.
Médullaire	0 gr. 50.
Sang oxalaté	1 gramme.
Sang fluoruré.....	1 gramme.
Témoin	0 gr. 30.

Dans une deuxième série d'expériences sur des chiens ne possédant plus qu'un seul rein (après néphrectomie unilatérale), on injecte, pendant un mois, la même quantité de saccharose que dans les expériences précédentes, puis, pendant les trois jours qui précèdent l'expérience finale, on injecte chaque jour 10 grammes de saccharose par kilogramme, par voie intraveineuse.

Dans ces conditions, on observe une énorme diminution du pouvoir inversif de la corticale rénale. Voici une de ces expériences :

Chien jaune : 7 kilogrammes.

Néphrectomie le 9 avril 1925 par voie lombaire, après anesthésie à la chloralose.

La recherche du pouvoir inversif du rein enlevé donne les chiffres suivants : 3 grammes de corticale dans 50 centimètres cubes de saccharose à 10 % donnent, après quarante-huit heures, 10 grammes de sucre réducteur.

Avec la médullaire, on obtient 1 gr. 60 de sucre réducteur.

Le 3 juillet, on commence les injections sous-cutanées de saccharose, à raison de 70 centimètres cubes de la solution à 10 % tous les deux jours.

Les 6, 7, 8 août, on injecte 70 grammes de saccharose intraveineux : ces injections déterminent une diurèse considérable.

Une heure et demie après la dernière injection, on sacrifie l'animal et on place 3 grammes de substance rénale, corticale et médullaire dans 50 centimètres cubes de la solution à 10 % de saccharose pendant quarante-huit heures à l'étuve. La corticale détermine la production de 1 gr. 28 seulement de sucre réducteur, la médullaire de 0 gr. 30.

Dans un troisième groupe d'expériences sur des chiens ne possédant plus qu'un seul rein, nous avons pratiqué une seule grande injection de saccharose (10 grammes par kilogramme en une demi-heure) suivie une heure après de l'ablation du rein. Dans ces conditions, on observe également une grosse diminution du pouvoir inversif de la corticale et de la médullaire.

Ainsi, loin de déterminer l'augmentation du pouvoir inversif du rein, les injections de saccharose, de quelque manière qu'on les pratique, déterminent au contraire une diminution nette de ce pouvoir inversif.

Pour quelle raison se produit cette diminution ?

L'invertase rénale est-elle entraînée par le dissaccharide ?

Chez le chien, nous n'avons jamais constaté, dans ces conditions, de pouvoir inversif très net de l'urine. Il est vrai que, dans certains cas, en raison de la quantité d'urine éliminée, il suffisait d'une très faible quantité d'invertase, que nos expériences ont peut-être mal appréciée. Mais, comme nous le verrons, l'inversion du saccharose se produit dans le rein perfusé et semble se poursuivre dans le sang même de perfusion. Il semble donc probable que le sang, qui passe à travers le rein, entraîne le ferment vers d'autres organes, où il est retenu ou détruit.

h) Injection de saccharose chez le lapin.

Chez le lapin, par contre, il est facile de montrer que l'injection de saccharose peut déterminer l'apparition d'un léger pouvoir inversif du rein.

On injecte pendant deux à trois semaines 1 gramme par kilogramme de saccharose par voie sous-cutanée et, au bout de ce temps, on prélève un des reins. On constate que la corticale possède un léger pouvoir inversif et que la médullaire a un pouvoir inversif beaucoup plus marqué.

La répartition du pouvoir inversif n'est donc pas la même que chez le chien.

Voici, par exemple, une de nos expériences :

Lapin gris : 26 mai 1925 (2 kil. 300).

Injection intraveineuse de saccharose à 10 % (23 centimètres cubes) chaque jour, jusqu'au 8 juin. A cette date, on place dans 50 centimètres cubes de solution de saccharose à 10 %, 1 gr. 72 de corticale du rein gauche, puis dans un autre flacon 1 gr. 22 de médullaire.

Après quarante-huit heures d'étuve à 37°, on constate que la corticale a produit 2 gr. 20 de sucre réducteur, et la médullaire 4 gr. 50.

Le 19 août, on prélève le rein droit : 1 gr. 70 de corticale et 1 gr. 50 de médullaire sont placés en présence de mêmes quantités de saccharose, pendant le même temps.

On constate la disparition du pouvoir inversif.

Nous avons voulu nous rendre compte d'une façon encore plus précise de la différence qui existait entre le chien et le lapin et vérifié de plus près si les faibles quantités d'invertase rénale ainsi constatée chez le lapin provenaient bien d'un autre point que le rein lui-même. Nous avons recherché, pour cela, si la *perfusion de l'intestin par une solution saccharosée* s'accompagnait d'inversion du dissaccharide chez le chien et chez le lapin.

Voici les résultats de cette expérience complémentaire :

4 mai 1925, chien tué par hémorragie.

Passage de 250 centimètres cubes de solution de saccharose à 10 %, à 38°, par l'artère mésentérique.

On prélève toutes les demi-heures 50 centimètres cubes.

Le premier prélèvement ne renferme pas de sucre réducteur.

Le deuxième en renferme des traces.

Les derniers ne contiennent pas plus de 3 grammes par litre de sucre réducteur.

Lapin gris : 26 mai 1925.

Perfusion de l'artère mésentérique par une solution de saccharose à 10 % qu'on recueille par la veine porte.

Après le premier passage, on constate la présence de 2 grammes de sucre réducteur.

Au troisième passage, 4 grammes.

Au sixième passage : 25 grammes.

Ainsi la perfusion de saccharose dans les vaisseaux de l'intestin produit beaucoup plus facilement l'intervention du dissaccharide chez le lapin que chez le chien.

On comprend donc que l'injection de saccharose puisse, chez cet animal, attirer vers le rein de petites quantités d'invertase.

i) Injections d'invertase chez les animaux.

Mais, si l'invertase n'est pas proprement rénale, est-ce le rein qui

en retient la plus forte proportion ? Il est facile de s'en assurer en injectant de l'invertase à un animal et en mesurant ensuite le pouvoir inversif de ses organes.

Voici une de nos expériences :

Chien poils longs : 10 kil, 500 (16 sept. 1925).

On injecte par la veine saphène 40 centimètres cubes d'une solution d'invertase préparée à partir de la levure suivant la technique de Thomas et Bertrand, et conservée en présence de quelques gouttes de chloroforme.

L'activité de cette préparation est telle que un dixième de centimètre cube invertit à peu près totalement, en vingt heures, 50 centimètres cubes d'une solution de saccharose à 10 %.

L'injection est poussée très rapidement en une minute. On constate de la bradycardie, puis de la tachycardie. La respiration est un peu stertoreuse. Au bout de dix minutes, émission d'une selle. Pas de miction.

Après quarante minutes, le chien est sacrifié par dilacération du bulbe.

On place 3 grammes de quelques-uns de ces organes dans 50 centimètres cubes de solution de saccharose à 10 % et on laisse à l'étuve à 37° seulement pendant vingt heures. Au bout de ce temps, on obtient les résultats suivants :

Glucose par litre.

Rein (corticale).....	8 gr. 38
— (médullaire)	4 gr. 16
Rate	5 gr. 88
Poumon	10 gr. 40
Foie	16 gr. 66

Par conséquent, lorsqu'on injecte du ferment inversif chez l'animal, ce n'est pas le rein qui en retient les plus grandes quantités, tout au moins dans les délais de notre expérience, mais le foie et le poumon.

j) Expérience sur les fœtus de chien.

On sait que, chez le nourrisson, l'invertase intestinale n'apparaît pas immédiatement. Nous nous sommes demandé si les fœtus de chien, près du terme, possédaient une invertase.

Voici une de nos expériences :

Chienne pleine, de 19 kilogrammes, sacrifiée par dilacération du bulbe (17 avril 1926).

L'utérus contient six fœtus près du terme. On prélève leurs reins ; on les place dans une solution de saccharose à 10 % pendant quarante-huit heures à l'étuve.

Au bout de ce temps, on ne constate absolument aucune inversion.

L'invertase semble donc ne pas exister dans les reins du chien avant la naissance.

De toute cette série d'expériences physiologiques, nous concluons donc à la présence, dans la corticale du rein de chien adulte, d'un pouvoir inversif pour le saccharose. Cette action ne se produit pas si l'on utilise le rein du lapin.

Chez le lapin, l'invertase est localisée essentiellement dans la corticale. Elle disparaît lors de l'atrophie du rein, après ligature des uretères.

Enfin une série d'expériences montre qu'il s'agit d'un ferment proprement rénal et non pas d'invertase intestinale éliminée par cet organe.

Les caractères chimiques de cette invertase diffèrent d'ailleurs, comme nous allons le voir, de ceux de l'invertase intestinale.

3° ÉTUDE CHIMIQUE DE L'INVERTASE RÉNALE.

Il était intéressant de vérifier si les conditions d'action de cette invertase du rein de chien étaient les mêmes que celles de l'invertase intestinale.

a) *Marche de l'inversion du dissaccharide.*

Le début de l'inversion se produit assez lentement. Les quantités de sucre inverti sont encore minimales après une heure et demie de séjour à 38°. C'est sans doute cette lenteur d'action de l'invertase rénale qui a empêché de la reconnaître jusqu'à présent.

b) *Influence de la concentration en saccharose.*

La solution à 10 %, que nous avons le plus souvent employée dans nos recherches, n'est pas la plus favorable pour l'action de l'invertase du rein de chien.

Nous l'avons systématiquement employée parce que, à cette concentration, la solution est sensiblement isotonique et que nous tenions, dans nos expériences physiologiques, à ne pas trop léser les cellules rénales.

Une très forte concentration en saccharose diminue, au contraire, l'activité de l'invertase.

Voici une de nos expériences :

Rein de chien (corticale) : 4 gr. 50

Solution de saccharose à 16 0/0		Solution à 8 0/0	
Sucre réducteur produit :		Sucre produit :	
	GR.		GR.
1/2 heure après	0,09		0,28
1 heure ..	0,47		1,51
16 heures.....	1,76		5,70
48 heures.....	3,10		19,90

c) *Influence de l'acidité ionique du milieu.*

C'est par l'influence du pH que l'invertase du rein de chien se distingue le plus de l'invertase intestinale. On sait que chaque invertase répandue dans la nature a un pH optimum d'action. L'invertase de levure a son action optima à un pH compris entre 3,5 et 5,5. L'invertase du miel a son optimum compris entre 5,5 et 6,3. L'invertase intestinale a son optimum compris entre pH 5 et 7. Enfin l'invertase du pneumocoque a son optimum à pH 7.

Cette influence du pH est très nette sur l'invertase du rein de chien.

Les résultats sont particulièrement évidents si l'on expérimente au début de l'action fermentative.

Voici par exemple une de nos expériences :

Rein de chien : 3 grammes dans 100 centimètres cubes d'une solution de saccharose à 8 %, dans une solution tampon de phosphate monosodique et dipotassique.

Quantité de sucre réducteur produit après un séjour de deux heures à l'étuve à 37° :

pH	8,5	420 mmgr.
—	8	460
—	7,35	310 —
—	6,5	332 —
—	5,7	230 —
—	4,2	pas d'inversion.

Ainsi l'optimum d'inversion produite par l'invertase rénale se produit en milieu alcalin, alors que, comme on le sait, l'alcalinisation du milieu diminue l'action de l'invertase intestinale et arrête celle de l'invertase de levure.

Voici une autre expérience faite par M. le professeur G.-H. Roger, en alcalinisant le milieu par le bicarbonate de soude :

Poids de substance rénale utilisée.....	3 gr.
Solution de saccharose à 15 %.....	15 cm ³
CO ³ NaH	0 gr. 07

Quantité de sucre réducteur :

Après 1/2 heure.....	1 gr. 24
24 heures.....	19 gr. 60
38 heures.....	36 gr. 90

e) *Action de l'alcool.*

On sait que l'alcool et l'acétone ont une action destructive sur l'invertase. Cette action est irréversible.

L'invertase n'est pas détruite par l'alcool à la température de la

chambre ; mais, à la concentration de 50 % en volume, l'alcool la détruit à la température de 45°.

L'invertase du rein de chien est, comme toutes les autres invertases, détruite par l'alcool. Voici une de nos expériences (6 novembre 1925) :

Deux reins de chien sont hachés et placés dans poids égal d'alcool à 90°, pendant quarante-huit heures, à l'étuve à 40°.

Au bout de ce temps, on filtre et on évapore le résidu dans le vide. On a ainsi deux portions : d'une part, la pulpe rénale épuisée par l'alcool ; d'autre part, le résidu d'évaporation de celui-ci.

On place 1 gramme de l'une et l'autre portion dans 50 centimètres cubes de solution de saccharose à 10 % à l'étuve pendant quarante-huit heures.

Au bout de ce temps on ne constate aucune interversion du disaccharide.

f) *Extraction du ferment.*

Nous avons tenté d'isoler l'invertase intestinale. Nous ne sommes pas arrivé à préparer un extrait très actif.

Nous avons tenté d'épuiser la substance rénale avec de l'eau chargée de 1 % de fluorure de sodium. On obtient ainsi après évaporation un produit assez peu actif sur la saccharose, alors qu'un extrait semblable effectué avec le même poids de jéjunum détermine rapidement l'inversion du sucre.

Par contre, les extraits glycerinés sont nettement plus actifs. En comparant l'activité de l'extrait glyceriné de deux reins de chiens à celui de l'extrait glyceriné préparé dans les mêmes conditions d'un poids égal de jéjunum du même animal, on constate que ce dernier produit environ neuf fois plus de sucre réducteur que l'extrait rénal au bout de quarante-huit heures.

CONCLUSIONS.

Nous apportons une série d'expériences tendant à montrer que, dans la corticale du rein de chien, il existe une invertase, relativement peu puissante, d'ailleurs.

Si nous avons insisté sur l'existence de ce ferment, c'est d'abord parce que nous ne l'avons trouvé mentionné dans aucune publication à notre connaissance. Mais, surtout, nous avons tenu à décrire ce processus de dédoublement du saccharose par le rein du chien, car nous aurons l'occasion, dans une autre partie de ce mémoire, d'exposer le profit qu'on peut tirer de ces recherches : nous démon-

trérons que ce ferment agit parfaitement sur le saccharose contenu dans le sang qui perfuse le rein et que cette fonction interne de la glande retentit sur sa fonction excrétrice.

4. — LES AUTOLYSATS DU REIN

A côté de l'étude des différents extraits du rein et de l'isolement de ses enzymes, les expériences sur les autolysats méritent d'être mentionnées.

Celles-ci ont une place tout à fait à part dans nos moyens d'investigation des fonctions internes des glandes. M. le professeur G.-H. Roger (1) a souligné l'intérêt de cette technique, en particulier pour rechercher l'existence, dans un organe, de substances capables d'agir sur le système cardiovasculaire. « On peut, dans ce but, remarque-t-il, se contenter de pratiquer des macérations à froid. Les résultats ainsi obtenus n'ont pas grand intérêt. Ce qui passe dans les préparations de ce genre, ce sont les albumines des tissus, grosses molécules colloïdales qui ne doivent guère avoir tendance à quitter les cellules. Si l'on veut obtenir des renseignements sur l'action cardiovasculaire des produits organiques, il faut pratiquer des extraits sur des organes préalablement soumis à l'autolyse. Dans ces conditions, les albumines sont coagulées, puis dédoublées, et les autres substances organiques subissent des modifications analogues. Ce sont des transformations semblables à celles qui caractérisent le processus de la désassimilation. Or, ce sont les produits de la désassimilation qui sont rejetés par les cellules dans le sang ; ce sont ces produits-là dont il faut poursuivre l'étude. »

*
**

M. le professeur G.-H. Roger a proposé différentes techniques pour la préparation de deux grandes variétés d'autolysats :

1° Les autolysats artificiels préparés par hydrolyse sulfurique ou barytique de l'organe pendant un temps prolongé à 120° ;

2° Les autolysats spontanés obtenus par autodigestion de la glande.

(1) G.-H. ROGER : *Questions actuelles de Biologie médicale*, Masson, édit., p. 55, 1924.

En appliquant au tissu rénal ces deux méthodes d'autolyse, nous avons effectué, sous la direction et avec la collaboration de notre maître, M. le professeur G.-H. Roger, une série d'expériences que nous allons rapporter.

Nous nous sommes attaché personnellement surtout à l'étude des autolysats spontanés, non seulement parce que celle des autolysats artificiels avait été poursuivie d'une façon très complète, mais parce que les recherches poursuivies à l'aide d'auto-digestions naturelles permettent de serrer de plus près le problème d'une fonction interne du rein. On verra, en effet, que, dans ce procédé, nous recueillons par perfusion seulement les substances passées dans les vaisseaux de l'organe.

Les deux procédés d'autolyse, au surplus, ont donné, comme on va le voir, des résultats sensiblement différents.

A. — LES AUTOLYSATS ARTIFICIELS HYPOTENSEURS.

L'avantage des autolysats artificiels, c'est qu'on évite à coup sûr toute putréfaction déterminée par la pénétration de germes accidentels au cours de l'autolyse. L'autolyse n'étant qu'une autodigestion, la technique de préparation consiste essentiellement à disloquer les albumines par hydrolyse acide ou basique.

1) TECHNIQUE DE PRÉPARATION (HYDROLYSE ACIDE) (G.-H. ROGER.)

Le tissu rénal, finement haché, est additionné d'une fois et demie son poids d'eau contenant de 3 à 5 % d'acide sulfurique; on maintient le mélange à 100° pendant cent heures; on filtre; le liquide obtenu est absolument neutralisé par la baryte. Comme il est extrêmement riche en peptones, on se débarrasse de ces substances en traitant la solution par de l'alcool de plus en plus fort, et finalement, après évaporation, on reprend par l'alcool absolu, en ayant soin de faire toutes les évaporations par le vide. L'extrait repris par l'eau est précipité par le sublimé, qui entraîne les dernières traces de peptones, ainsi que la choline, dont l'effet hypotenseur est bien connu. Après filtration, on se débarrasse du sel mercurique par l'hydrogène sulfuré. On évapore et on reprend par l'eau, après s'être bien assuré qu'il ne reste plus trace de mercure.

2) EFFETS CARDIOVASCULAIRES.

M. le professeur G.-H. Roger étudie les effets, par administration intraveineuse, des autolysats de rein ainsi préparés.

Ces effets sont remarquablement constants. Que l'injection soit faite chez le chien ou chez le lapin, elle détermine régulièrement une chute de la pression artérielle. En même temps que celle-ci, on constate un ralentissement des battements cardiaques, qui deviennent de plus en plus énergiques. Le tracé est analogue à celui que donne l'excitation du nerf vague par le courant électrique. Il n'en diffère que par une moindre brusquerie de la chute diastolique.

Si l'on dilue ce liquide et qu'on l'injecte lentement, on constate que les effets cardiaques persistent beaucoup plus longtemps que les effets hypotenseurs. La tension, en effet, ne tarde pas à se relever, mais pendant une dizaine de minutes le cœur continue à battre lentement, et le tracé révèle une grosse augmentation des oscillations systodiastoliques.

Les injections successives sont susceptibles d'entraîner l'arrêt soudain et définitif du cœur en diastole : ces deux dernières expériences mériteraient de faire donner à cet autolysat artificiel du rein le nom de *vagotonine*, tant ses effets sur le pneumogastrique sont nets. M. le professeur G.-H. Roger a constaté que la section des deux vagues dans la région cervicale ne change pas l'allure du phénomène : l'autolysat rénal n'agit donc pas sur les centres. Par contre, si l'on paralyse le parasympathique par injection d'atropine, on constate que la chute de pression ne se produit plus et qu'au contraire elle est remplacée par un relèvement. Ce résultat s'observe aussi bien chez le chien que chez le lapin.

En exposant ces recherches, M. le professeur Roger insistait sur leur intérêt avant tout pharmacodynamique : « Il faudrait savoir, ajoutait-il, si la substance que nous étudions préexiste dans le rein, ou si elle ne prend pas naissance au cours des manipulations chimiques qui ont pour but de la mettre en évidence. Cependant, sans qu'on puisse l'affirmer, il semble bien que le rein la déverse constamment dans le sang, puisqu'on la trouve dans les produits autolytiques. »

3) LA SUBSTANCE HYPOTENSIVE D'ORIGINE AUTOLYTIQUE A-T-ELLE UN RÔLE PHYSIOLOGIQUE ?

C'est précisément cette dernière question qui nous intéresse essentiellement, puisque notre but est d'explorer les fonctions internes du rein.

La remarque de notre maître pose deux séries de problèmes :

a) *La substance hypotensive est-elle banale, répandue dans de nombreux organes, ou n'appartient-elle qu'au rein ?*

b) *Cette substance est-elle destinée à passer dans le sang ou dans l'urine ?*

Nous allons envisager successivement ces deux ordres de questions :

a) LA SUBSTANCE HYPOTENSIVE EST-ELLE UN PRODUIT ORGANIQUE BANAL ?

Les récentes recherches de Ch. Best, H.-H. Dale, H.-W. Dudley et W.-T. Thorpe ont attiré l'attention sur la présence d'histamine et de choline en quantité suffisante pour expliquer l'action hypotensive des extraits organiques.

Plus récemment encore, William-Veale Thorpe a précisé que le rein contenait de la choline et une quantité d'histamine que l'on pouvait évaluer, d'après son effet dépresseur, à 2,6 ou 3,3 milligrammes par kilogramme de tissu frais.

1) *Rôle de l'histamine.* — Il ne saurait être question d'un effet histaminique dans les expériences que nous venons de rapporter. En effet, l'*atropine*, comme nous l'avons vu, empêche l'hypotension déterminée par l'injection intraveineuse d'autolysat rénal, alors que l'alkaloïde de la belladone n'empêche pas l'hypotension histaminique.

Nous avons personnellement recherché si, en utilisant l'*hydrolyse barytique* au lieu de l'hydrolyse acide, on ne pouvait pas préparer un autolysat rénal possédant des propriétés hypotensives semblables à celles de la β imidazoléthylamine. Sur les indications de M. le professeur G.-H. Roger, nous avons préparé un extrait par la technique suivante :

On place 500 grammes de rein frais, finement haché, dans une bouteille en plomb. On ajoute 750 centimètres cubes d'eau et 5 % du mélange de baryte caustique. On laisse pendant vingt heures à 120° à l'autoclave. On filtre. On neutralise le filtrat par $\text{SO}_4 \text{ H}_2$,

mais en maintenant toujours une réaction légèrement acide. On concentre alors la solution à feu nu jusqu'à ce que son volume soit réduit de moitié. Puis on précipite par le sublimé à saturation : on laisse la défécation se poursuivre pendant quarante-huit heures avant de filtrer. On achève alors la neutralisation par $\text{CO}_3 \text{ H Na}$. On précipite le mercure en excès par H_2S . On concentre alors le liquide le plus possible. On ajoute de l'alcool à 96° ; on laisse

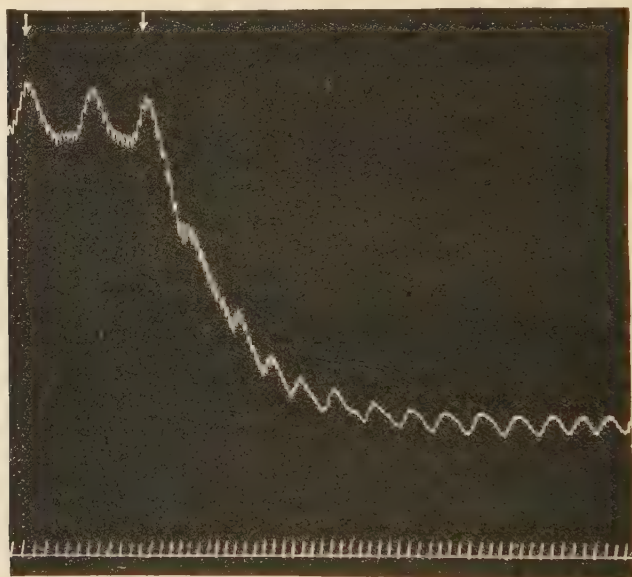


FIG. 11. — *Effets de l'injection intraveineuse d'un autolysat barytique de rein de chien.*

déposer vingt-quatre heures. On filtre. On ajoute au filtrat un peu d'éther : il se produit un précipité brun qu'on décante. Puis on ajoute beaucoup d'éther : il se forme un précipité blanc. On filtre. On évapore dans le vide. On reprend dans 70 centimètres cubes d'eau.

L'injection intraveineuse chez le chien de l'extrait ainsi préparé détermine une courbe histaminique typique : chute brusque de la pression artérielle, mais sans grande dénivellation systodiastolique (fig. 11). Cet effet est donc complètement différent de ceux que nous avons rapportés précédemment. Il était intéressant de rapporter les

effets de l'autolysat barytique; si, en effet, au lieu du rein, on se sert de tissu hépatique, on constate que l'autolysat alcalin a des effets cardiovasculaires opposés à ceux de l'autolysat acide.

2) *Rôle de la choline.* — L'autolysat rénal hypotenseur ne semble pas devoir ses effets à la choline : la technique de préparation comporte, en effet, une précipitation par le sublimé qui entraîne cette base. Tout au plus, en raison de la suppression des effets cardiovasculaires par l'atropine, est-il permis de supposer que l'action cardiovasculaire peut être due à certains éthers-sels dérivés de la base cholinique. On sait, en effet, que l'acétylcholine, notamment, est susceptible de donner à dose infime, par injection intraveineuse, des effets physiologiques très voisins de ceux que nous venons de rapporter ; mais, encore une fois, ce n'est là qu'un rapprochement et non une identification.

En somme, si nous écartons formellement le rôle de l'histamine dans le mécanisme de l'action hypotensive de l'autolysat rénal artificiel, nous ne pouvons pas non plus affirmer actuellement qu'il ne s'agit pas d'un produit banal répandu dans d'autres organes.

b) LA SUBSTANCE HYPOTENSIVE EST-ELLE DESTINÉE A PASSER DANS LE SANG OU DANS L'URINE ?

Les recherches déjà anciennes de J.-A. Abelous et Emile Bardier avaient révélé l'existence normale, dans l'urine de l'homme, d'une substance hypotensive à laquelle ces auteurs avaient donné le nom d'uro-hypotensine. Injectée au lapin, l'uro-hypotensine détermine très rapidement du myosis et une dilatation des vaisseaux de l'oreille et de la conjonctive, ainsi qu'une hypotension artérielle marquée.

Les conditions de l'hypotension déterminée par l'uro-hypotensine ont été admirablement analysées par Abelous et Bardier, qui ont vérifié qu'elle agit par excitation des vaso-dilatateurs.

Mais il convient de remarquer tout de suite que cette substance est préparée par la précipitation alcoolique de l'extrait urinaire ; elle diffère donc nettement de celle qui existe dans l'autolysat rénal artificiel, puisque cette dernière est alcool-soluble.

De plus, Abelous et Bardier ont constaté que l'uro-hypotensine donne la plupart des réactions des matières protéiques (Millon, xanthoprotéique, précipitation par le ferrocyanure de potassium en solution acétique, précipitation par le sulfate d'ammonium à saturation).

Or, plus récemment, Frey et Krant ont isolé de l'urine un nouveau

principe hypotenseur qui diffère essentiellement de l'uro-hypotensine en ce qu'il n'est pas de nature protéinique.

Cet extrait augmente l'activité du cœur, accroît l'amplitude des contractions et abaisse la pression. Ses effets cardiovasculaires semblent donc se rapprocher davantage de ceux de l'autolysat rénal artificiel. Mais l'ébullition supprime toute activité à la substance isolée par Frey et Krant. Or, le produit autolytique préparé par M. le professeur G.-H. Roger résiste à 120° à l'autoclave, en solution sulfurique ; il est donc infiniment plus stable.

Il est donc impossible, en l'état actuel des recherches, de considérer comme identiques la substance hypotensive retirée par autolyse rénale et celle que l'on trouve dans l'urine. De là à penser qu'elle passe dans le sang, il y a un fossé qu'il n'est pas permis de franchir.

4) CONCLUSIONS.

Une double conclusion peut être dégagée de ce premier groupe de recherches :

a) L'autolysat rénal artificiel a des effets cardiovasculaires très spéciaux ; on ne peut guère les rapprocher, du point de vue qualitatif, que de ceux de certains éthers-sels de la choline ;

b) Il est probable que cette substance est assez particulière au tissu rénal, et il est certain qu'elle ne s'identifie pas avec l'histamine ou avec les substances hypotensives banales qu'on trouve dans l'urine.

Mais, du point de vue qui nous intéresse ici, l'effet cardiovasculaire de ces autolysats artificiels n'apporte aucune démonstration en faveur d'une fonction interne du rein. Les conditions mêmes de leur préparation nous empêchent de savoir si cette substance est normalement sécrétée par l'organe, ou si elle prend naissance au cours des manipulations chimiques qui ont pour but de la mettre en évidence.

Il n'est pas impossible, cependant, qu'elle résulte du travail normal du rein, et que, dans certaines conditions, elle puisse passer dans l'urine. Nous nous réservons d'aborder les expériences qui plaident dans ce sens dans la deuxième partie de ce travail.

B. — LES AUTOLYSATS SPONTANÉS
HYPERTENSEURS.

L'avantage des autolysats naturels ne réside pas dans leur mode de préparation, mais dans la façon dont on récolte le produit d'autolyse par perfusion des vaisseaux. Cette technique laisse à penser qu'on recueille ainsi les substances autolytiques qui se forment dans le métabolisme ordinaire des cellules de la glande et qui sont rejetées dans le courant sanguin.

A) TECHNIQUE DE PRÉPARATION.

Toutes nos recherches ont été effectuées sur des chiens à jeûn, pesant de 15 à 20 kilogrammes. L'animal est sacrifié par hémorragie, et tout de suite les reins sont prélevés après ligature des vaisseaux.

Ils sont placés à l'étuve à 38°, préservés contre l'action des germes microbiens par quelques centimètres cubes d'essence de cannelle. On les laisse ainsi à l'étuve pendant huit heures au minimum, et quarante-huit heures au maximum. En général, nos expériences ont été poursuivies avec des reins autolysés depuis huit heures.

Au bout de ce temps, on recueille les substances autolytiques qui ont pu passer dans les vaisseaux, en perfusant le rein avec du sérum chloruré sodique isotonique à 38°, sous une pression constante de 6 à 10 centimètres de mercure, dans l'appareil à perfusion. On fait passer ainsi 50 centimètres cubes de sérum chloruré sodique. On remarque que, malgré un séjour de huit heures à l'étuve, la perméabilité des vaisseaux reste généralement excellente. Le produit ainsi recueilli est simplement filtré.

B) CRITIQUE DE CETTE TECHNIQUE.

L'emploi de l'autolyse spontanée pour recueillir par les vaisseaux des produits normalement sécrétés par la glande est un procédé classique. Claude Bernard, dans son expérience célèbre du foie lavé, n'a-t-il pas montré grâce à cette technique que le foie continuait, en dehors de l'organisme, à fabriquer du glucose ?

Tout récemment, Mouriquand et Leulier ont établi de même que

les capsules surrénales, après la mort, s'enrichissaient encore en adrénaline ? Ils ont appelé « adrénaline virtuelle » cette quantité supplémentaire de substance active qui se forme dans la glande isolée.

On pourrait cependant admettre qu'au bout de huit heures toutes les fonctions vitales du rein sont abolies. Il n'en est rien. Sollmann admet qu'après quarante-huit heures d'isolement le rein opère encore la synthèse de l'acide hippurique et que la sensibilité de ses vaisseaux à l'adrénaline subsiste pendant deux jours. Le rein perfusé continue à vivre, puisque Heger, Mosso observent que le rein irrigué reste sensible aux excitations électriques pendant plus de vingt-quatre heures.

Nous ne prétendons pas, cependant, que le rein conserve si longtemps des fonctions sécrétoires normales, et nous avons insisté sur ce point en étudiant la perfusion de l'organe. Mais il n'est pas impossible que le rein isolé continue à laisser passer dans ses vaisseaux les produits fabriqués par ses cellules, dont l'activité endocrine, comme le remarque M. le professeur G.-H. Roger, peut être assimilée en partie à une autolyse.

On pourrait enfin critiquer l'emploi d'un antiseptique. Nous faisons remarquer que l'essence de cannelle n'entrave nullement les processus enzymatiques et qu'elle n'empêche pas bien d'autres manifestations physiologiques des organes en survie, comme l'ont montré de nombreuses expériences de M. G.-H. Roger. Nous nous sommes assuré que les faibles traces d'antiseptique qui passent dans le liquide de perfusion des vaisseaux ne peuvent en aucune façon influencer la pression artérielle.

C) EFFETS CARDIOVASCULAIRES.

Les liquides de perfusion du rein, après autolyse spontanée, se montrent en général hypertenseurs.

Nous soulignons que ce résultat n'est pas absolument constant. Cette restriction suffirait à enlever à cette technique la plus grande partie de sa valeur si nous ne savions qu'il existe dans le rein des substances hypotensives que nous avons étudiées au chapitre précédent, lesquelles peuvent masquer complètement l'effet des produits hypertenseurs. Au surplus, dans le deuxième chapitre de ce chapitre, nous discuterons l'origine de ces substances hypertensives

et nous verrons qu'il n'est pas impossible que certains reins en soient dépourvus.

Tous nos essais physiologiques ont été poursuivis sur des chiens anesthésiés à la chloralose (0 gr. 1 par kilogramme), ou sur des lapins non anesthésiés.

Le produit autolytique était injecté chez le chien dans la veine saphène, et chez le lapin dans la veine marginale de l'oreille ; la pression artérielle, prise à l'artère fémorale chez le chien et à la carotide chez le lapin, était enregistrée parfois en même temps que le volume du rein, dont les variations ont été transmises par l'ongographe de Verdin.

Nos recherches, poursuivies sous la direction de M. le professeur G.-H. Roger, nous ont amené aux constatations suivantes.

1° *L'action sur la tension artérielle* de ces autolysats spontanés se traduit en général par une très forte augmentation de la pression systolique et diastolique. Dès le début de l'injection, on observe souvent une légère élévation de la pression, puis, tout de suite, une chute de la pression artérielle à laquelle succède bientôt une hypertension considérable.

Sur le graphique que nous reproduisons (fig. 12), on constate que cette hypertension est remarquable à la fois par son importance et par sa durée. La pression artérielle passe parfois très rapidement au double de sa valeur initiale. En même temps, on constate une forte augmentation des dénivellations systodiastoliques, cette action sur le cœur persistant souvent plusieurs minutes. La durée de l'hypertension est également considérable, et il suffit de se reporter sur le graphique publié (fig. 12) pour constater qu'elle est infiniment plus longue que celle que détermine l'injection intraveineuse d'adrénaline. La pression artérielle ne regagne que très lentement son niveau initial, et nous avons observé des hypertensions persistant au delà de vingt-cinq minutes. Cette hypertension n'est suivie d'aucune hypotension compensatrice.

2° *L'hypotension artérielle initiale* semble bien être due à la substance isolée par l'autolyse artificielle. Le tracé reproduit figure 11 montre, en effet, que la chute de pression artérielle est analogue à celle que déterminerait l'excitation du bout périphérique du pneumo-gastrique. On observe tout à la fois l'hypotension, la bradycardie et le renforcement des oscillations systodiastoliques.

Cet effet est particulièrement net lorsqu'on laisse l'autolyse spon-

tanée se poursuivre en anaérobiose, le rein étant recouvert d'une couche d'huile de paraffine.

3° *L'effet tachysynéthique* de cette préparation organique est extrêmement net. Si l'on répète les injections en enregistrant conti-

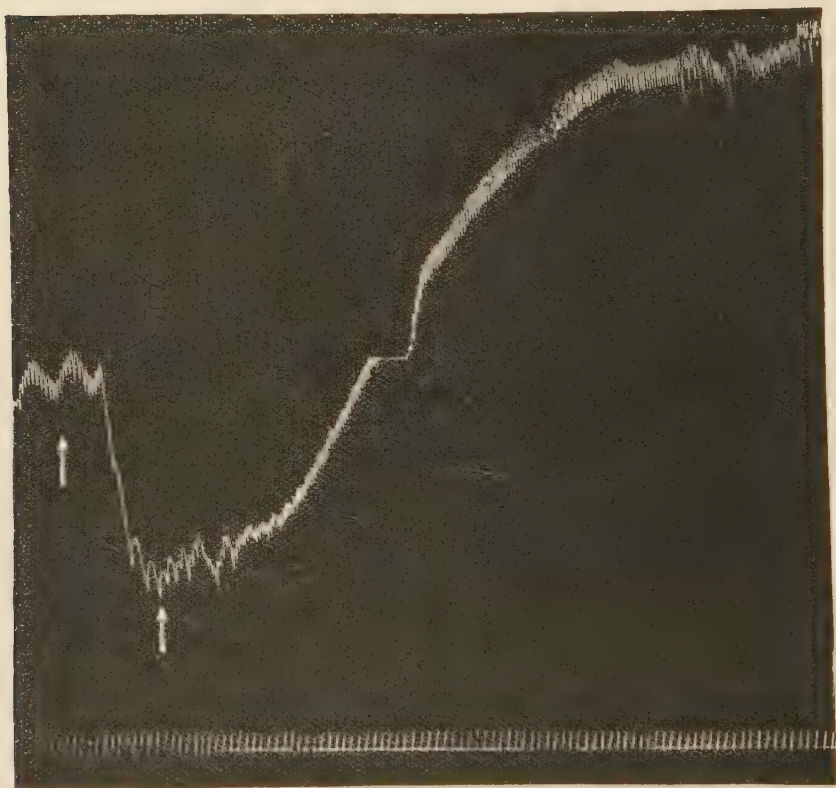


FIG. 14. — Hypotension artérielle initiale, suivie d'une forte hypertension, déterminée par l'injection intraveineuse d'un autolysat spontané du rein.
(Temps en secondes.)

nuellement les variations de la pression artérielle, on constate que la chute de pression initiale diminue à chaque injection et que l'effet hypertenseur subsiste seul (fig. 13).

On constate, de plus, que l'introduction de quantités successives d'autolysat hypertenseur détermine une addition des effets hypertensifs.

4° *L'effet hypertenseur n'est pas dû à des substances protéiques, non plus que la chute de pression initiale.* La figure 15 montre un effet hypertenseur très net réalisé avec un autolysat soumis à l'ébullition en présence d'acide acétique, suivie de neutralisation. De même une autolyse prolongée qui dégrade davantage les molécules protéiques ne fait pas disparaître ces effets cardiovasculaires, et la figure 16 montre que l'injection d'un autolysat spontané de quarante-huit heures produit encore de l'hypotension initiale, puis une hypertension extrêmement prolongée.

5° *Cependant, le vieillissement de l'autolysat « in vitro »* détermine la production d'un précipité floconneux qui se sédimente au bout d'une semaine environ. Si l'on filtre alors l'extrait et qu'on l'injecte, on constate qu'il n'a perdu aucune de ses propriétés hypertensives, mais que l'hypotension initiale est considérablement diminuée (fig. 17).

6° *Les résultats de l'oncographie*, effectuée en même temps que l'inscription de la pression artérielle, montrent qu'en général la diminution de volume du rein correspond à la phase hypotensive et semble donc être simplement liée à la chute de pression artérielle. Puis on observe un retour du rein au volume primitif, et parfois une légère augmentation de son volume au cours de l'hypertension. Mais toujours on observe une diminution de l'amplitude du pouls de l'organe.

On pourrait donc interpréter ces enregistrements simultanés de la pression artérielle et du volume du rein en admettant que l'autolysat spontané détermine l'hypertension par action sur le cœur, d'une part, et sur les capillaires, d'autre part, en réalisant une constriction de ces petits vaisseaux; mais cette interprétation ne peut être donnée en l'absence d'expériences plus complètes, en particulier d'oncographie périphérique.

7° *Les résultats de la suppression physiologique du pneumo-gastrique* vont nous aider à trancher la question.

Chez le chien (fig. 18 et 19), la section des deux pneumo-gastriques ne détermine aucun changement dans la courbe de la pression artérielle, ni dans la courbe oncographique. La substance hypertensive ne semble donc pas agir sur les centres du nerf vague. Cependant, dans une expérience chez le lapin, après section des deux pneumo-gastriques au cou, nous avons observé une

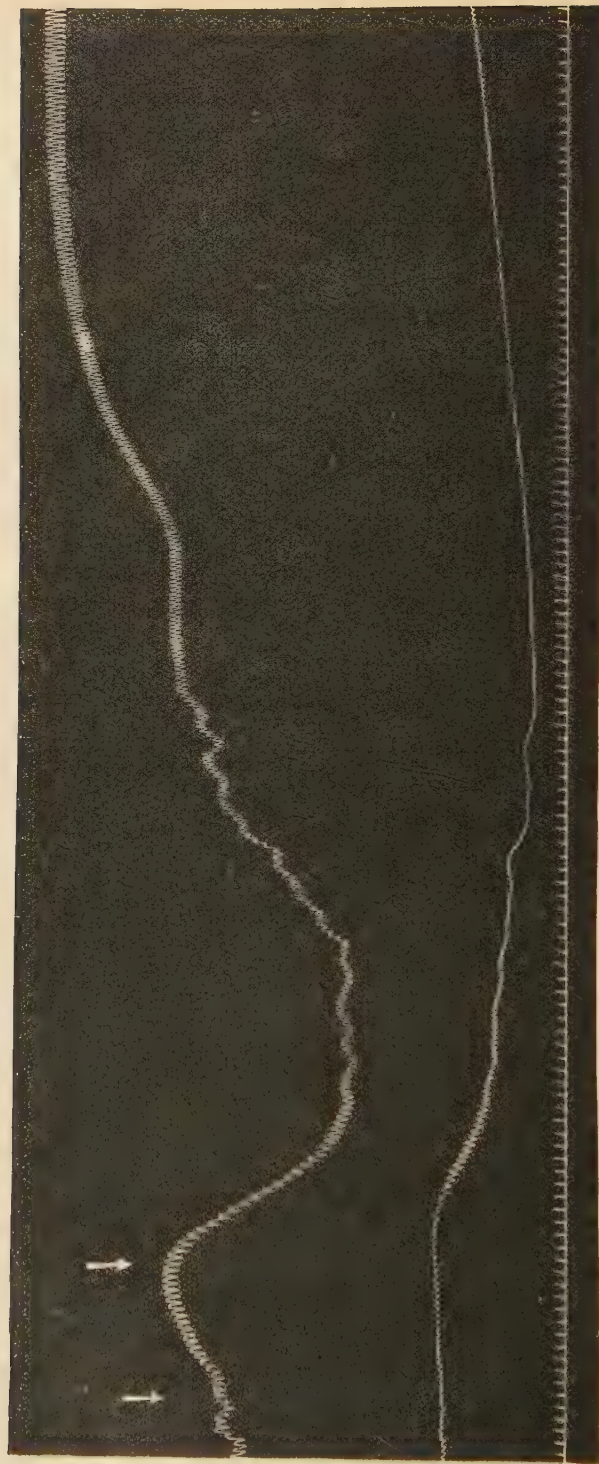


FIG. 15. — Effets sur la pression artérielle et le volume du rein
de l'injection intraveineuse d'un autolysat rénal desalbuminé.
(Temps en secondes.)

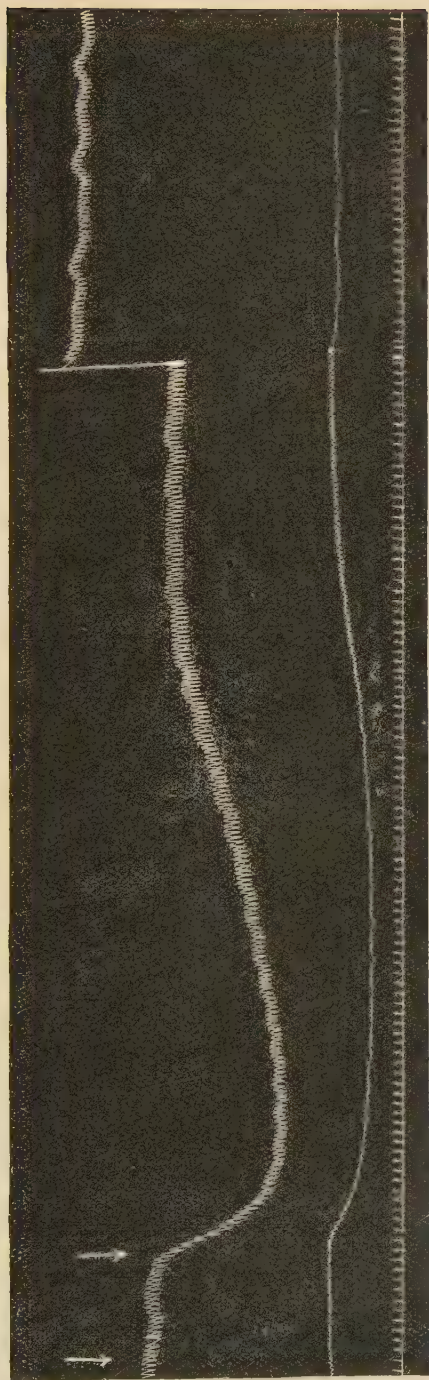


FIG. 16. — Effets sur la pression artérielle et le volume du rein
de l'injection intraveineuse d'un autolysat rénal spontané de 48 heures.
(Temps en secondes.)

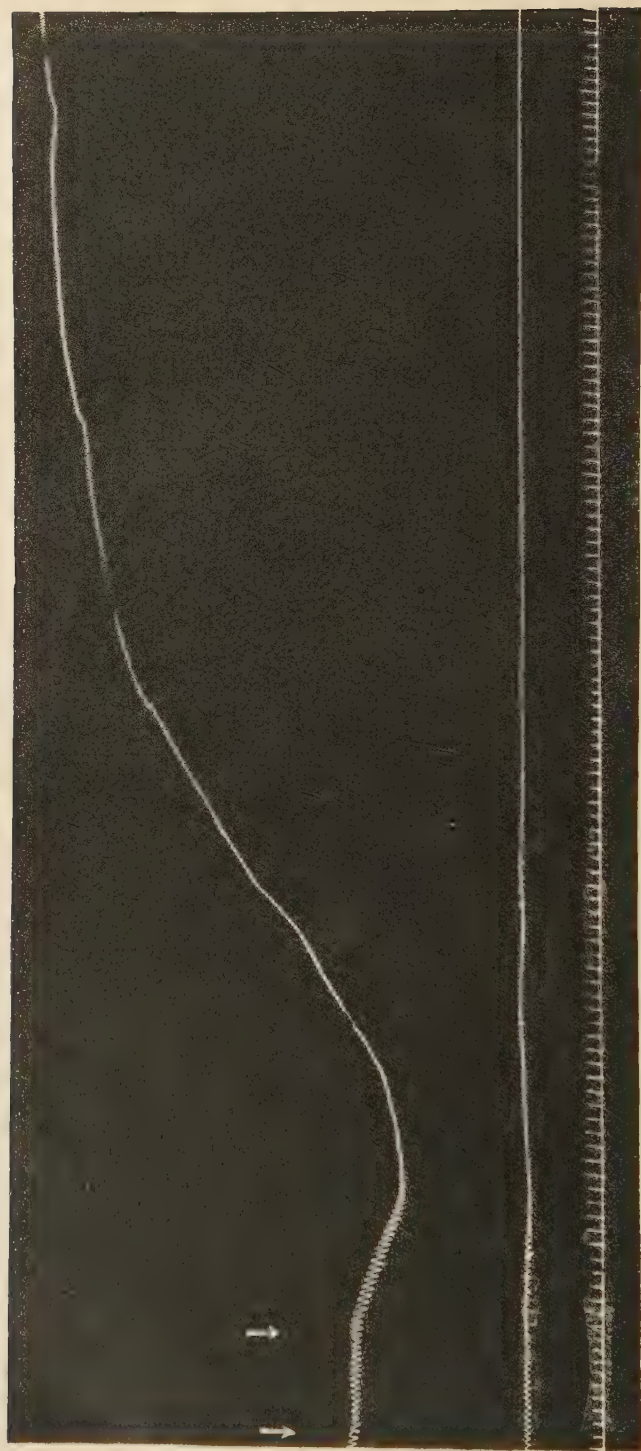


FIG. 17. — Effets sur la pression artérielle et le volume du rein
de l'injection intraveineuse d'un autolysat vieilli.
(Temps en secondes.)

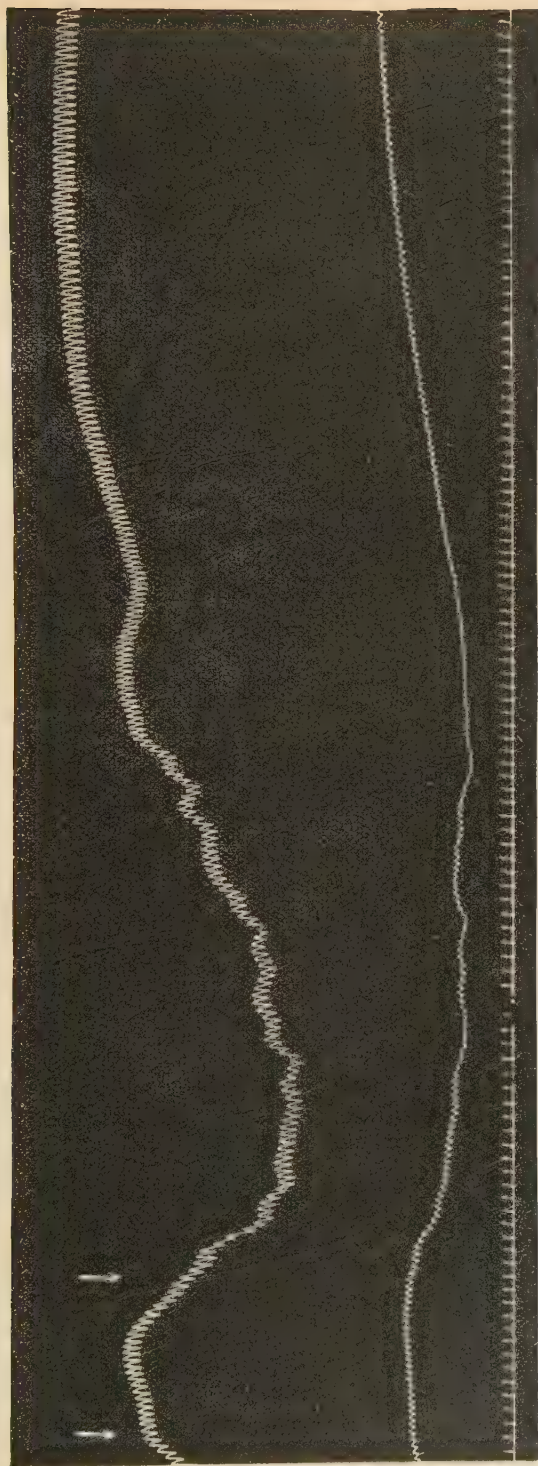


FIG. 18. — Effets sur la pression artérielle et le volume du rein
de l'injection intraveineuse d'un autolysat de rein après vagotomie double.
(Temps en secondes.)

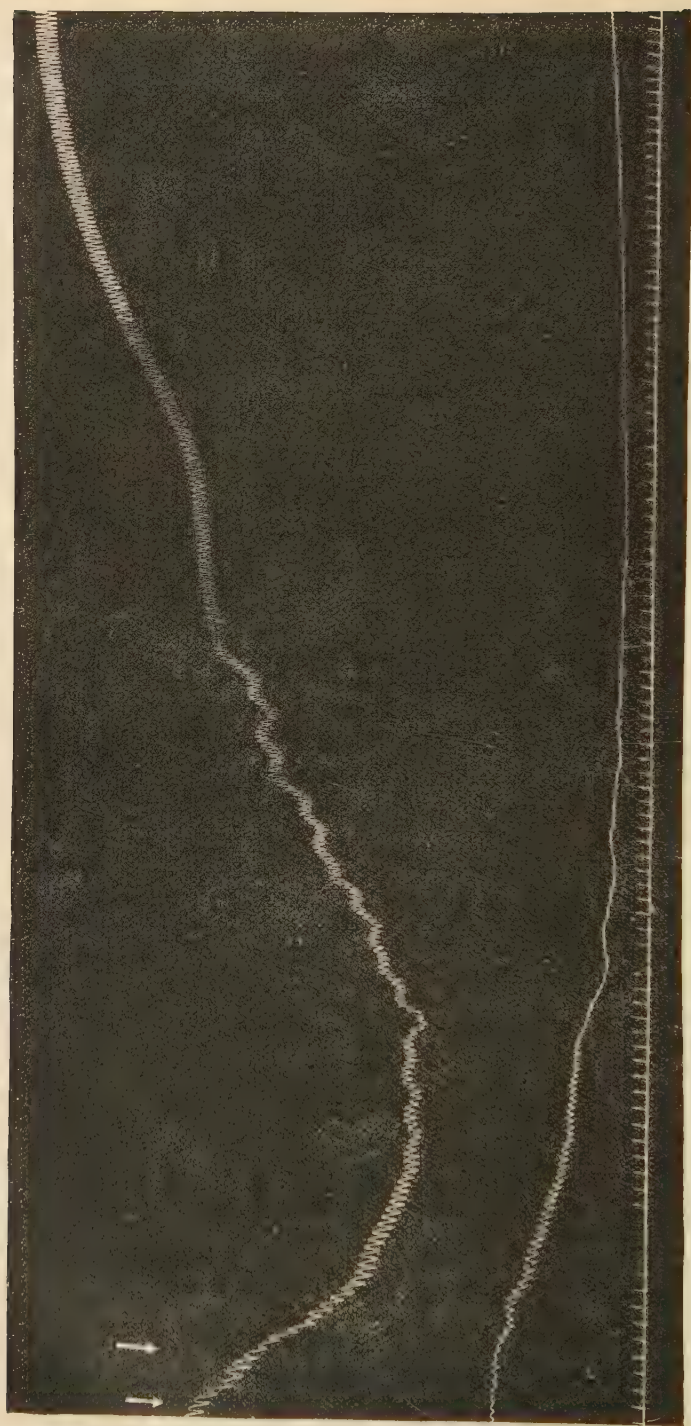


FIG. 19. — Effets sur la pression artérielle et le volume du rein
de l'injection intraveineuse d'un autolysat de rein après pagotomie double.
(Temps en secondes.)

prolongation un peu plus grande de la constriction rénale qui persiste pendant tout le début de la phase hypertensive (fig. 20).

Plus nette encore apparaît cette vaso-constriction rénale lorsqu'on pratique l'expérience sur l'animal atropinisé. La figure 21 montre le tracé de la pression artérielle et du volume du rein enregistrés simultanément chez un lapin auquel on a injecté 2 centigrammes de sulfate neutre d'atropine. Dans ces cas, on constate très nettement que la diminution de volume de l'organe ne coïncide pas du tout avec la phase hypotensive, mais se produit au début de la période hypertensive. Cette expérience montre donc que si l'on supprime, par l'atropine, l'effet hypotenseur lié à cette substance autolytique, dont les effets pharmacodynamiques sont, comme nous l'avons vu, voisins de ceux des excitants du parasymphatique, on empêche la vaso-dilatation artériolaire du rein liée à l'action de ces substances et on permet de se manifester la contraction active de l'organe pendant la phase hypertensive. L'action de l'atropine laisse donc à penser que l'effet hypertenseur relève de la vaso-constriction du segment le plus périphérique de l'arbre vasculaire.

Ainsi, les autolysats spontanés, recueillis par perfusion d'un rein qui s'autolyse, déterminent des effets cardiovasculaires extrêmement puissants, qu'il importe maintenant de comparer à ceux réalisés par les autolysats artificiels.

D) COMPARAISON DES AUTOLYSATS SPONTANÉS ET DES AUTOLYSATS ARTIFICIELS.

L'opposition que nous venons de souligner entre les autolysats artificiels et spontanés est loin d'être absolue. M. le professeur G.-H. Roger insiste sur les effets cardiaques des autolysats hypotenseurs (bradycardie avec exagération des oscillations systodiastoliques) qui les rapprochent des autolysats hypertenseurs. Il a également montré comment, en autolysant le foie au lieu du rein, on peut obtenir par autolyse artificielle sulfurique une substance hypotensive, et par hydrolyse barytique un produit hypertenseur.

De plus, nous avons constaté presque toujours une chute tensionnelle initiale, dans la plupart de nos expériences avec les autolysats hypertenseurs, et nous avons insisté sur ce point.

Mais surtout il faut rappeler que, dans bien des cas, après auto-

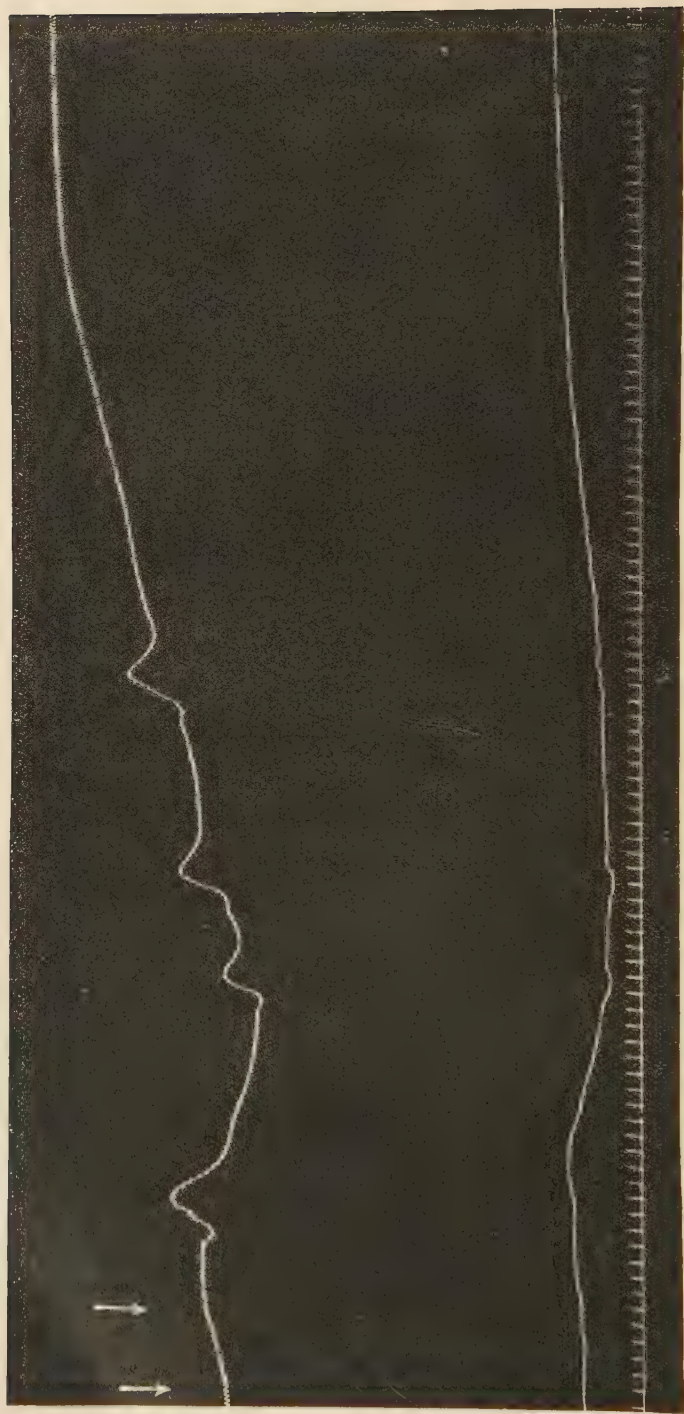


FIG. 20. — Effets sur la pression artérielle et le volume du rein d'un lapin
de l'infection intraveineuse d'un autolysat de rein après vagotomie double.
(Temps en secondes.)

lyse spontanée, la perfusion des vaisseaux ne ramène que des substances hypotensives, ou tout au moins des produits dans lesquels celles-ci masquent complètement les effets hypertenseurs : cette observation nous conduira à discuter plus loin l'origine proprement rénale des produits hypertenseurs ainsi obtenus.

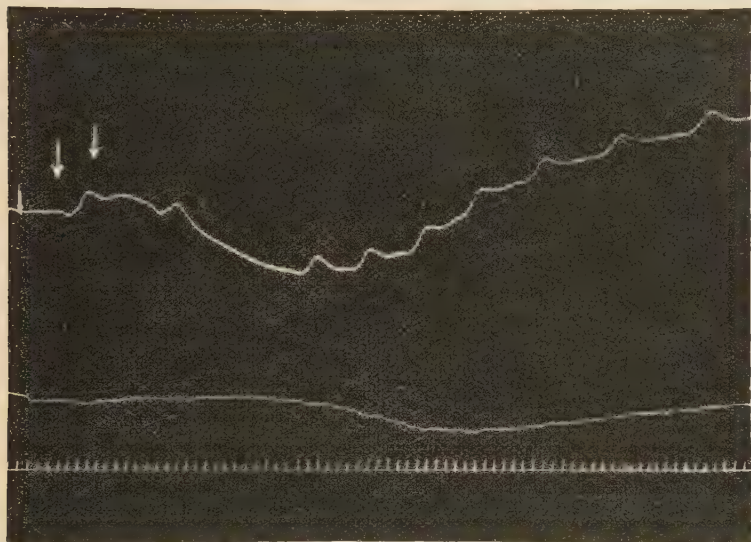


FIG. 21. — Effets sur la pression artérielle et le volume du rein d'un lapin d'une injection intraveineuse d'autolysat de rein après atropinisation.
(Temps en secondes.)

E) LES SUBSTANCES HYPERTENSIVES D'ORIGINE AUTOLYTIQUE ONT-ELLES UN RÔLE PHYSIOLOGIQUE ?

A propos de ces autolysats spontanés hypertenseurs, on peut se poser la même question que pour les autolysats qui abaissent la pression. S'agit-il d'une substance banale ? Est-elle destinée à passer dans le sang ou dans l'urine ?

a) S'agit-il d'une substance banale ?

Il est inutile d'insister sur l'allure de la courbe d'hypertension, qui l'éloigne complètement de l'hypertension adrénalinique.

Nous rappellerons que d'autres substances hypertensives ont déjà

été extraites d'autres organes, en particulier du foie et du poulmon par autolyse artificielle (Roger), ou par d'autres procédés d'extraction (Asher).

Plus récemment encore, Maloff a trouvé des substances hypertensives dans le sang après une courte autolyse.

Enfin, Dale et Dixson ont montré que, dans la putréfaction des protéines des différents organes, il se produisait des amines hypertensives dont ils ont bien étudié les effets. Il se pourrait donc que le produit autolytique hypertenseur du rein ne lui fût pas spécifique et que la substance ainsi recueillie par perfusion des vaisseaux de l'organe ne soit pas destinée à passer normalement dans le sang. On serait ainsi conduit à admettre qu'elle n'est qu'un produit banal d'autodigestion des albumines. Cette explication aurait l'avantage d'expliquer l'inconstance de l'effet hypertenseur de ces substances par l'irrégularité dans la marche de l'autolyse spontanée; récemment encore, O. Stepuhm et Y. Dureh Delage attiraient l'attention sur ce point.

Cependant, nous ne sommes pas les premiers à signaler l'existence d'une substance hypertensive propre au tissu rénal.

Tigerstedt et Bergman, dont les recherches sont classiques, ont signalé l'élévation de la pression sanguine déterminée par l'injection de certains extraits de reins; ils ont même précisé que cette élévation de pression était due à une substance qu'ils ont appelée *rénine* et qui agit par vaso-constriction. Ils trouvent que cette substance existe principalement dans la couche corticale.

Mais surtout, tout récemment, W.-W. Petrowski a publié un important mémoire sur l'influence des substances rénales sur le cœur et les vaisseaux. Ce qui fait l'intérêt des expériences de Petrowski, c'est que ces préparations, comme les nôtres, ne sont pas faites avec l'extrait total du rein, mais avec du liquide de Ringer-Locke ayant perfusé à travers les vaisseaux du rein. Cette méthode a d'ailleurs été proposée par N.-P. Krawkow et W.-I. Beresin comme technique d'étude des « *inereta* », c'est-à-dire des produits endocrines rejetés dans le sang par les glandes closes.

Petrowski n'a pas étudié l'action de son extrait rénal sur la pression artérielle, mais sur le cœur isolé de la grenouille et du lapin et sur les vaisseaux du foie de la grenouille et des oreilles du lapin. Il se sert d'un liquide obtenu en perfusant des reins de brebis prélevés à l'abattoir, au plus tard deux à quatre heures après la mort, et perfusés avec du liquide de Ringer-Locke à une température de 38°, sous une pression de 40 à 80 centimètres d'eau. Le

liquide ainsi obtenu détermine une grosse augmentation de l'amplitude des contractions du cœur de grenouille et du cœur de lapin. La substance ainsi isolée n'est pas détruite par la chaleur et n'a aucun des caractères de l'adrénaline. Sur le cœur de lapin, elle détermine, de plus, de la bradycardie. Enfin, sur les vaisseaux, d'après la technique employée par l'auteur, elle se montre nettement vaso-constrictrice.

Ces expériences, on le voit, se rapprochent par bien des points des nôtres.

b) *La substance autolytique est-elle destinée à passer dans le sang ou dans l'urine ?*

Mais si on admet que la substance fournie par l'autolyse spontanée du rein n'est pas un produit de dégradation banale des protéines, on peut encore penser qu'elle n'est pas destinée à passer dans le sang, et que, par conséquent, elle n'a rien à faire avec une fonction interne du rein. Cette hypothèse nous amène à rappeler les très importantes expériences de J.-E. Abelous et E. Bardier sur l'uro-hypertensine.

Lorsqu'on examine les tracés insérés dans les publications de ces auteurs, on est frappé par l'analogie qu'ils présentent avec les nôtres; en particulier on remarque la très longue durée de l'effet hypertenseur déterminé par l'uro-hypertensine. On constate également que ces auteurs administraient à leurs chiens de l'atropomorphine pour favoriser l'anesthésie chloroformique, et que l'effet de l'uro-hypertensine persiste en présence d'atropine, comme dans nos expériences. Cependant, la substance que nous isolons par autolyse spontanée du rein détermine un renforcement des oscillations systodiastoliques et un ralentissement cardiaque, alors que l'uro-hypertensine déterminait nettement de l'accélération du cœur, tout au moins dans la longue phase qui correspond à l'hypertension. D'autre part, la durée de l'élévation de pression ne semble pas excéder trois à quatre minutes, alors que, dans nos expériences, elle semble beaucoup plus persistante. Mais il est à remarquer surtout que l'uro-hypertensine, d'après Abelous et Bardier, fait défaut dans l'urine du chien, alors que précisément notre autolysat est obtenu à partir du rein de cet animal.

Il est donc difficile d'identifier l'autolysat rénal hypertenseur avec l'uro-hypertensine.

Abelous et Bardier, à propos de l'étude de cette substance, ont été amenés à discuter son origine et ils ont admis qu'elle n'était pas

formée par le rein, mais relevait du passage dans l'urine d'amines hypertensives provenant de la putréfaction intestinale; ils l'ont rapprochée de la myosaprine extraite par Abelous et Ribaut des muscles putréfiés.

Il se peut donc que chez le chien, dont l'urine ne renferme pas d'uro-hypertensine, le rein ne soit pas perméable à ces substances provenant de la putréfaction intestinale ou qu'il les modifie au lieu de les éliminer en nature. Si cette hypothèse se confirmait, elle expliquerait l'absence, dans certains cas, de produits autolytiques hypertenseurs par la variation dans la résorption des produits de putréfaction intestinale.

CONCLUSIONS.

On peut isoler dans certains cas, du liquide de perfusion des vaisseaux du rein autolysé, des substances qui déterminent une très forte hypertension artérielle. Ces substances ne proviennent pas de la putréfaction microbienne du rein, mais semblent se rapprocher des extraits rénaux hypertenseurs décrits par Tigerstedt et Bergman d'une part, Petrowski d'autre part.

La production de cette substance constitue-t-elle une fonction interne du rein ? C'est ce qu'il est absolument impossible d'admettre en l'absence d'expériences complémentaires : nous aurons même, dans la deuxième partie de ce travail, à exposer des recherches qui plaident dans un sens absolument opposé.

On peut se demander si, dans certains cas pathologiques, le rein qui s'autolyse et dont la fonction excrétoire est entravée, ne rejette pas dans la circulation ces substances autolytiques hypertensives. C'est là une hypothèse qui sort absolument du cadre physiologique dans lequel nous tenons à rester.

En résumé, l'étude des autolysats des reins ne constitue pas une bonne méthode d'exploration des fonctions internes de cet organe. En l'état actuel des techniques, les résultats que fournissent ces recherches ne peuvent pas se raccorder avec ceux obtenus par d'autres procédés. Les faits observés méritent d'être groupés simplement dans un chapitre d'attente.

III. — LES EFFETS DE LA DESTRUCTION ÉLECTIVE DES ÉLÉMENTS DU REIN

Une méthode d'étude de la physiologie du rein, séduisante en apparence, repose sur l'emploi de substances toxiques suffisamment électives pour léser une portion déterminée du tube urinifère, en respectant les autres.

On peut espérer inhiber ou détruire ainsi les régions du rein où s'élaborent les sécrétions internes de cette glande et respecter celles qui sont dévolues aux fonctions d'excrétion.

Inversement, on peut rechercher un poison qui réduirait considérablement l'excrétion de certaines substances importantes, tout en respectant l'ensemble des fonctions internes de la glande (Kingsbury et Bell).

J. Castaigne, dans sa thèse, a recherché si l'oxydation du bleu de méthylène au niveau du rein était semblable dans la néphrite saturnine expérimentale et dans la néphrite mercurielle expérimentale. Pour cet auteur, le plomb lèse avant tout les glomérules, et le mercure les tubes contournés.

Il est incontestable que cette méthode lui a donné des résultats intéressants dans l'ensemble, et qui tendent à localiser au niveau du tube contourné les fonctions oxydantes du rein.

Des objections ont été faites par les histologistes aux expériences de J. Castaigne, principalement par Policard et par Turchini.

C'est qu'en effet de telles recherches fondent, en grande partie, leurs conclusions sur des constatations histologiques; chaque expérience doit être suivie d'un contrôle microscopique extrêmement minutieux des lésions rénales provoquées pour vérifier le siège et l'importance des destructions réalisées.

Non moins curieuses sont les expériences de Kingsbury et Bell. Elles iraient, en effet, complètement à l'encontre de la localisation des fonctions internes du rein, au niveau des tubes contournés. Ces auteurs réalisant chez le chien une néphrite grave, à l'aide de tartrates qui détruisent électivement les tubuli contorti, constatent que, malgré cette lésion, les chiens continuent à effectuer la synthèse de l'acide hippurique. Les objections qu'on a adressées à leurs expériences ne sont plus d'ordre histologique, mais chimique; nous rapporterons, dans une autre partie de ce travail, les recherches de Snapper, A. Grunbaum et J. Neuberg : pour ces

auteurs, bien des recherches de Kingsbury et Bell ne doivent pas être acceptées sans réserve, leur méthode d'appréciation de l'acide hippurique prêtant à de solides critiques.

On voit donc combien il est difficile de tirer des conclusions des deux groupes d'expériences sur les fonctions internes du rein, celles de J. Castaigne et celles de Kingsbury et Bell, qui ont été poursuivies à l'aide de la méthode des intoxications électives. Nous ne voulons pas, en effet, tenir compte de celles qui, réalisées *in vitro*, prétendent tirer de l'action inhibitrice des sels d'urane sur les ferments du rein des conclusions s'appliquant à la glande vivante.

Nous nous sommes demandé si les recherches basées sur l'étude des fonctions internes du rein au cours des différentes néphrites toxiques ne comportaient pas une cause d'erreur dans leur principe même du fait que les poisons utilisés ne sont pas exactement électifs ? La lecture du récent mémoire de W.-M. de B. Mac Nider, et de quelques-uns des travaux indiqués dans son énorme bibliographie, nous montre en effet clairement que les poisons dits glomérulaires ne lèsent pas seulement l'organite inclus dans la capsule de Bowmann et que les poisons dits tubulaires ne se contentent pas, en général, de détruire l'épithélium des tubes contournés.

Il en est ainsi du moins pour l'arsenic, la cantharidine, l'urane, les chromates et les sels mercuriels.

L'arsenic, en particulier l'acide arsénieux, est avant tout un poison vasculaire. Les autres dérivés arsénicaux, d'ailleurs, sont beaucoup moins électifs. Mais les recherches très complètes de Mac Nider et de nombreux autres auteurs révèlent que, dans la néphrite arsenicale, après une première étape de glomérulite, l'épithélium tubulaire ne tarde pas à être touché à son tour.

La cantharidine passe classiquement pour être un poison glomérulaire (Weld, Lion, etc.) ; mais, à y regarder de près, Eliaschoff, Aschoff et bien d'autres ont vérifié l'existence de graves lésions tubulaires dans l'intoxication par cette substance.

Les sels d'urane, en particulier le nitrate, si souvent employés par les expérimentateurs pour réaliser des néphrites, déterminent à la fois des lésions tubulaires (Pearce, Aschoff) et des altérations glomérulaires (Christian).

Les chromates ont une affinité indiscutable pour le tube contourné. Ils réalisent la nécrose de l'épithélium suivie de sa desqua-

mation. Mais, si l'intoxication se prolonge, il en résulte des lésions glomérulaires (Rowntree et Geraghty).

Les sels de mercure, qui passent également pour frapper essentiellement l'épithélium rénal, ne sont pas sans déterminer également des lésions importantes des glomérules.

En somme, une des plus graves objections qu'on puisse faire à toutes ces méthodes, c'est que la soi-disant intoxication élective des divers éléments du rein est plus apparente que réelle.

Deux méthodes cependant ont semblé, à certains expérimentateurs, échapper à ce reproche. C'est l'*intoxication par les tartrates* et la *destruction élective des éléments du rein par les rayons X*.

Depuis les recherches si importantes de Underhill et Blatherwick, complétées par celles de Underhill, Wells et Goldschmidt, on est d'accord pour admettre que les lésions des glomérules, des tubes droits et du tissu interstitiel sont, apparemment au moins, à peu près inexistantes dans la néphrite réalisée par l'*injection de tartrates*, alors que l'épithélium des tubuli est parfois complètement nécrosé.

Ces données histologiques ont été confirmées par Kingsbury et Bell, Potter et Bell, Kaersner, etc... De plus, au cours de la néphrite expérimentale aiguë par les tartrates, Kingsbury et Bell, Potter et Bell ont constaté l'arrêt précoce de l'excrétion de la phénolsulfonephtaléine, de l'indigo-carmin et du bleu de méthylène, en rapport, pensent-ils, avec la destruction des tubes contournés, alors que le rein continue d'excréter l'eau, les chlorures, le lactose et l'iodure de potassium.

Or, dans ces conditions physiologiques qui, d'après les auteurs, traduiraient la persistance de la filtration glomérulaire et la suppression des fonctions tubulaires, la synthèse de l'acide hippurique continue à s'effectuer. Il semblerait donc que nous avons là un exemple d'application heureuse de la méthode des destructions électives. Nous aurons cependant l'occasion d'adresser, à la fin de ce chapitre, une critique générale aux résultats obtenus ainsi, en admettant même l'exactitude des dosages chimiques de Kingsbury et Bell, dosages dont la valeur a été contestée par Snapper et ses collaborateurs.

Une autre méthode semble également être extrêmement élective : c'est la destruction des tubes contournés *par les rayons X*. Mac Quarrie, Irvine et G.-H. Whipple ont poursuivi sur l'animal d'intéressantes expériences, sur ce sujet, en 1922. Plus récemment,

G. Domagk, en Allemagne, signalait la possibilité des lésions röntgeniennes du rein chez l'homme.

En réalité, les doses de rayons X employées par Mac Quarrie et ses collaborateurs sont formidables. Elles ne réussissent cependant à déterminer qu'une légère diminution de la fonction rénale.

Les expériences, qui ont été reprises à l'aide des rayons de Röntgen, ont montré que les lésions rénales étaient plus intenses si l'on opérait sur des animaux jeunes, présentant un épithélium plus sensible; mais, même dans ces conditions, il nous paraît douteux que des doses aussi importantes de rayons X aient pu se montrer absolument électives dans leurs effets de destruction.

En résumé donc, le principe même de la méthode de destruction élective des éléments du rein est extrêmement contestable. La complexité des lésions anatomiques ôte une grande partie de leur valeur aux explorations de la fonction interne des reins ainsi endommagés.

Mais, même en admettant que certains toxiques, les tartrates ou les chromates par exemple, lèsent vraiment d'une façon prépondérante les tubes contournés, doit-on cependant admettre sans réserves les résultats obtenus dans ces expériences, en ce qui concerne les fonctions internes du rein ?

Nous ne le croyons pas, et cela pour trois raisons :

Tout d'abord, *ces substances toxiques lèsent d'autres parenchymes que le rein*. Les sels de mercure, par exemple, sont des toxiques pour le foie, et les arsenicaux, aux doses employées, déterminent des lésions hépatiques et même musculaires. Par conséquent, dans les troubles du métabolisme, appréciés par l'analyse des urines ou du sang, il faut tenir compte des perturbations fonctionnelles des autres glandes.

D'autre part, presque tous ces toxiques, probablement parce qu'ils déterminent des lésions, non seulement rénales, mais hépatiques et musculaires, *produisent une acidose énorme*. Or, cette augmentation de la concentration en ions H du sérum n'est pas sans retentir d'une façon intense sur les fonctions internes du rein.

Enfin, tous ces poisons déterminent des altérations plus ou moins profondes de la fonction excrétrice de la glande rénale, d'où *réten-tion de déchets, azotés et autres, qui contribuent pour leur part à perturber complètement le métabolisme*.

Cet ensemble de raisons nous paraît suffire pour ranger les méthodes d'étude des fonctions internes du rein, basées sur la destruction élective de ses éléments, parmi les plus infidèles et parmi celles dont les résultats sont les plus difficiles à interpréter.

II. — LES MÉTHODES HISTOPHYSIOLOGIQUES

Les techniques histologiques ont apporté à l'étude des fonctions excrétrices du rein la contribution la plus précieuse.

Il convient de remarquer cependant que les théories les plus différentes sur l'élimination urinaire s'appuient toutes sur des arguments histologiques sérieux. Par exemple, les partisans de la théorie de Cushny considèrent que la cellule du tube contourné fonctionne de dehors en dedans, résorbant les éléments contenus dans la lumière des tubes et les rejetant vers le sang. Lamy, Mayer et Rathery admettent au contraire que la cellule du tube contourné joue à peu près seule un rôle sécrétoire et, puisant dans le sang les substances qu'elle élimine vers son pôle apical, fonctionne de dedans en dehors.

Or, si l'accord est loin d'être réalisé sur les images histologiques qui correspondent à la formation de l'urine, il peut paraître prématuré de consacrer une étude au siège anatomique des fonctions internes du rein.

Notre but n'est donc pas de formuler des conclusions formelles à la fin de ce chapitre, mais d'y grouper certaines données éparses sur ce sujet dans la littérature, et d'ajouter au dossier quelques-unes de nos recherches.

C'est donc surtout à titre documentaire que nous indiquerons ici nos investigations concernant :

1° l'aspect sous lequel se révèle le tube contourné normal, à l'aide d'une technique nouvelle : la micrographie en infra-rouge, technique qui a été mise au point dans le laboratoire de M. le professeur A. Gosset, par notre collègue et ami Ivan Bertrand, et qui mérite de porter son nom ;

2° l'image histologique du tube contourné sous l'influence de l'abaissement du pH *in vivo* et *in vitro*, étude à laquelle nous avons été amené par la recherche des facteurs de l'ammonio-formation rénale ;

3° le retentissement sur la fonction excrétrice d'une fonction interne du rein chez le chien et l'aspect histologique qui en résulte.

Ces considérations nous amèneront à adopter le plan suivant de présentation des différentes parties de notre exposé :

- 1° Recherches sur la cytologie du tube urinifère normal (en particulier en lumière infra-rouge) ;
- 2° Etude de l'élimination des colorants oxydables ;
- 3° Recherches histologiques sur les effets de l'abaissement du pH au niveau du tube contourné ;
- 4° Recherches sur le rein perfusé ;
- 5° Etudes sur les cultures de tissu rénal.

I. — RECHERCHES SUR LA CYTOLOGIE DU TUBE URINIFÈRE NORMAL

Nous allons rapporter d'abord les données fournies par les techniques classiques, puis nous rapporterons nos recherches poursuivies grâce à la micrographie en infra-rouge.

A. — LES DONNÉES ACTUELLES

De tous les éléments constituant le tube urinifère, le plus important, au point de vue glandulaire, semble être le tube contourné. La richesse en inclusions de son protoplasma, l'importance de son chondriome et ses variations morphologiques au cours de la diurèse, plaident toutes en faveur du rôle sécrétoire important de ces segments du tube urinaire.

Il est donc normal que nous commençons par l'étudier, puis nous envisagerons successivement le segment intermédiaire de Schweigger-Seidel, le glomérule, le tissu interstitiel.

L'ÉPITHÉLIUM DU TUBE CONTOURNÉ.

Le problème que nous désirons poser ici est le suivant : d'après les nombreuses études histologiques poursuivies sur le tube contourné, peut-on aboutir à une conception qui oriente nettement vers l'hypothèse d'une sécrétion interne du rein, ou au contraire qui s'oppose à toute fonction interne de cet organe ?

Nous allons nous efforcer de répondre à cette question en examinant tout d'abord les données si importantes fournies par les recher-

ches histologiques classiques, puis par l'étude des nouvelles images photographiques en lumière infra-rouge que nous avons obtenues avec M. Ivan Bertrand.

A. — DONNÉES HISTOLOGIQUES ACTUELLES.

Le récent exposé que M. le professeur Rathery a fait de la question, en se basant, en grande partie, sur ses recherches personnelles, poursuivies en collaboration avec Lamy, Mayer, J. Castaigne et M^{lle} Chevroton, nous apportent de précieux renseignements.

F. Rathery insiste sur la nécessité d'une technique impeccable pour la conduite de ces études histologiques. Il discute longuement le choix du fixateur ; il donne sa préférence au liquide *J* de Laguesse, qui est un Flemming modifié, ou au liquide de Carnoy-Van Gehuchten-Sauër. Policard se sert de vapeurs d'acide osmique.

Depuis, Turchini a écrit : « Nous ne reconnaissons à l'emploi de ces méthodes aucun avantage. Les vapeurs d'acide osmique, le liquide de Laguesse ne donnent pas de meilleurs résultats que le liquide de Flemming. La fixation de Van Gehuchten est très inconstante. Par contre, après le liquide de Bouin, la bordure en brosse est parfois bien fixée (1). »

Dans les recherches que nous avons poursuivies en collaboration avec Ivan Bertrand, nous nous sommes servis indifféremment du fixateur de Bouin ou du fixateur de Sauer, suivant la formule employée par Rathery :

Alcool absolu	6 volumes
Chloroforme	3 —
Acide acétique	1 —

(Utiliser des fragments petits, retirés du fixateur au bout de trois heures, puis immergés dans l'alcool absolu renouvelé.)

Nous avons eu de bonnes et de mauvaises fixations avec les deux fixateurs, mais pour les colorations à la cryptocyanine, nécessaires pour la micrographie en lumière infra-rouge, nous recommandons le fixateur de Bouin.

Non seulement il faut fixer avec soin les pièces, mais il faut employer des colorations adéquates. Rathery recommande la coloration de Galeotti après fixation au Laguesse, ou la coloration à

(1) JEAN TURCHINI : *Contribution à l'étude des processus cytologiques de l'élimination des matières colorantes par le rein*, thèse de médecine. Le François, édit., 1919.

l'hématoxyline ferrique et fuchsine acide après fixation au liquide de von Gehuchten.

Il faut avoir soin également de ne pas anesthésier les animaux au chloroforme et d'employer, bien entendu, des pièces prélevées sur l'animal vivant.

Dans ces conditions, la cellule du tube contourné, dans toute la série animale, présente des caractères nettement en rapport avec un rôle sécrétoire, mais sans qu'on puisse affirmer que cette sécrétion se borne à retirer du plasma les éléments de l'urine ou, au contraire, qu'elle comporte des synthèses, des hydrolyses, etc., en un mot des élaborations nouvelles.

Il convient d'examiner à ce propos les bâtonnets de Heidenhain, si importants chez les mammifères, les granulations intraprotoplasmiques et les différentes enclaves, en particulier les vacuoles, les pigments et l'appareil de Golgi.

1° *Les bâtonnets.* — Quelle que soit la signification qu'on donne aux bâtonnets de Heidenhain, généralement considérés comme des chondriocontes, il faut admettre, après les recherches de Mayer et Rathery, que leurs variations morphologiques correspondent à des étapes de la formation de l'urine. Au cours de la diurèse, on assiste à la disparition progressive de ces striations, qui se segmentent et sont remplacées par des granulations acidophiles de plus en plus fines.

Mais, à notre connaissance, aucune recherche n'a été faite sur leurs variations en rapports avec les différentes fonctions internes du rein.

2° *Les granulations.* — Sur des coupes fixées au liquide J de Laguesse, avec coloration de Galeotti, A. Mayer et F. Rathery ont rencontré des granulations vertes ou rouges dont la signification physiologique, à l'heure actuelle, ne pourrait être précisée.

3° *Les enclaves protoplasmiques* sont d'ordre multiple. On peut y distinguer avec Rathery :

- a) des grains de sécrétion,
- b) des vacuoles lipoides,
- c) des vacuoles ordinaires,
- d) des grains de pigment,
- e) l'appareil de Golgi.

a) *Les grains de sécrétion*, albuminoïdes ou autres, qu'on les fasse

dépendre du chondriome (Laguesse et Debeyre), de l'appareil de Golgi ou du vacuome (Parat et Painlevé), n'ont pas encore été étudiés du point de vue des fonctions internes, si ce n'est dans les expériences poursuivies avec les matières colorantes, comme nous l'exposerons au chapitre d'histologie expérimentale.

b) *Les vacuoles lipoides* des différentes variétés décrites ne se sont pas encore vu attribuer un rôle, ni dans la synthèse de l'acide hippurique, ni dans celle de l'ammoniaque, etc...

c) *Il en est de même des vacuoles ordinaires*, bien que la facilité avec laquelle elles condensent certains colorants vitaux puissent leur faire jouer un rôle, d'après quelques auteurs, dans certains processus d'oxydoréduction.

d) *Les grains de pigments*, décrits à l'intérieur des tubes contournés, chez différentes espèces animales, peuvent aussi bien dépendre d'une sécrétion externe que d'une sécrétion interne.

e) *L'appareil de Golgi*, enfin, a fait l'objet d'études plus intéressantes à notre point de vue, puisqu'on a voulu considérer que sa position caractérisait de façon indiscutable le pôle excréteur de la cellule.

S'il en était ainsi, un appareil de Golgi basal signifierait que la cellule rénale fonctionne de dehors en dedans et un appareil de Golgi apical montrerait une direction contraire des produits de sécrétion.

En réalité, l'étude complète qu'en a faite récemment A. Giroud montre que, dans la cellule rénale, les variations de position de l'appareil de Golgi sont sans signification physiologique.

Par conséquent, les innombrables recherches sur la cytologie du tube contourné par les techniques les plus différentes ne nous permettent aucune conclusion sur le siège d'une fonction interne possible. Elles n'infirment ni n'affirment l'existence d'une telle fonction.

Nous allons voir qu'il en est de même des images histologiques des autres constituants du rein.

B. — LE SEGMENT INTERMÉDIAIRE DE SCHWEIGER-SEIDEL.

A côté du tube contourné, il est une autre portion du tube urinaire qui possède les caractères cytologiques, assez nets, d'une nature glandulaire : c'est la branche large de l'anse de Henle, continuée par le segment intermédiaire.

Bouin insiste sur l'aspect particulier de ces cellules cylindriques, renfermant des bâtonnets, dépourvues de bordure en brosse, possédant des granulations fuchsinophiles, un noyau très riche en chromatine. C'est dans la région basale de ces cellules que Zimmermann a décrit des masses colorables en bleu noir par l'hématoxyline au fer.

Que cette portion du tube urinifère prenne part aux fonctions de diurèse, cela ne saurait faire de doute : Mayer et Rathery y ont observé des vacuoles au cours de polyuries provoquées, une augmentation de volume des grains fuchsinophiles et même un élargissement de la lumière du tube au cours de la diurèse. J. Courmont et André ont montré l'importance de cette partie du tube urinifère dans l'élimination des corps puriques. Mais, à notre connaissance, aucune étude n'a été poursuivie qui puisse plaider en faveur de la localisation à ce niveau d'une fonction interne du rein.

C. — LE GLOMÉRULE.

Cette partie du rein semble être, *a priori*, celle qui doit avoir, dans les fonctions d'élaboration intérieure, le rôle le moins important. Certes, le syncytium capillaire, du fait qu'il appartient au vaste système réticulo-endothélial, pourrait à ce titre avoir certaines fonctions spéciales. Mais, d'une façon générale, aucun histologiste ne pourrait admettre, à l'heure actuelle, que le glomérule puisse élaborer, par exemple, l'acide hippurique.

D. — LE TISSU INTERSTITIEL.

Le tissu conjonctif est assez peu important dans le rein des mammifères. Par contre, chez certaines espèces animales possédant des reins à circulation veineuse et dépourvus de glomérules (poissons lophobranches), le tissu conjonctif est abondant autour des tubes urinifères et comporte d'importantes formations lymphoïdes

J. Verne a insisté sur l'intérêt de ces formations. Il se peut que ce tissu ait une fonction interne dans ces espèces ; et même, malgré leur petit nombre, chez les mammifères, les cellules conjonctives ne sont peut-être pas dépourvues de fonctions élaboratrices, car elles présentent un caractère très embryonnaire (Renaut et Dubreuil).

Mais, ici encore, rien, dans leur structure, ne nous oblige à localiser à ce niveau les fonctions internes du rein. Telles sont les données fournies par les techniques les plus diverses sur la cytologie du tube urinifère.

Pouvions-nous espérer obtenir des résultats différents, non pas en modifiant la préparation ou la coloration des coupes, mais en les examinant dans d'autres conditions optiques ?

C'est le problème que nous nous sommes posé avec M. Ivan Bertrand.

B. — L'UTILISATION DE L'INFRA-ROUGE POUR L'ÉTUDE MICROSCOPIQUE DU TUBE CONTOURNÉ

En collaboration avec M. Ivan Bertrand, et M. G. Hadzigeorgiou, dans le laboratoire d'anatomie pathologique de M. le professeur A. Gosset (clinique chirurgicale de la Salpêtrière), nous avons poursuivi, dans ces deux dernières années, des recherches sur la cytologie du tube contourné dans la série animale, à l'aide de la micrographie en lumière infra-rouge.

Cette technique a été introduite en histologie par MM. Ivan Bertrand et Eug. Calzavara. Ces auteurs, dans leurs études préliminaires, ont découvert le parti qu'on pouvait tirer des rayons de faible longueur d'onde pour les études micrographiques, grâce à l'utilisation de certains sensibilisateurs.

Par la suite, M. Ivan Bertrand, dans le laboratoire de M. le professeur A. Gosset, a mis complètement au point cette méthode, qui est désormais accessible à tous les laboratoires d'histologie.

La micrographie en lumière infra-rouge mérite donc d'être désormais appelée : la technique d'Ivan Bertrand.

Cet auteur a bien voulu nous associer à ses recherches pour l'étude d'un matériel qui se prête admirablement à l'exploration des inclusions protoplasmiques : le tube contourné du rein. Nous ne saurions trop lui exprimer notre gratitude pour la direction amicale qu'il a bien voulu nous accorder au cours de ces investigations. Nous tenons également à remercier M. G. Hadzigeorgiou de son aimable collaboration.

Quel avantage pouvions-nous avoir à entreprendre des recherches de cytologie sur le tube contourné du rein en lumière infra-rouge ?

Nous y avons été amené parce que les premières recherches de M. Ivan Bertrand et de ses collaborateurs ont révélé que cette technique découvre, à l'intérieur de la cellule, des inclusions en nombre considérable et avec une précision de détails insoupçonnable. Nous nous sommes demandé si, en examinant ces images dans toute la série animale, puis au cours de diverses modifications expérimentales du tube contourné, on pouvait répondre aux questions que nous nous sommes déjà maintes fois posées :

1° Y a-t-il dans le tube contourné une image histologique qui plaide en faveur d'une fonction interne du rein ?

2° L'aspect histologique du tube contourné infirme-t-il complètement l'hypothèse d'une fonction interne du rein ?

Nous allons exposer successivement le principe et la technique de la méthode, puis les résultats que nous en avons obtenus.

Nous ne donnerons du principe et de la technique que les détails les plus essentiels ; on trouvera, dans notre thèse de doctorat ès sciences, des développements plus importants sur la question.

De même, nous renvoyons à notre thèse de sciences pour tout ce qui concerne les déductions histologiques n'ayant pas trait aux fonctions internes du rein.

1. — PRINCIPES DE LA MICROGRAPHIE EN INFRA-ROUGE.

La micrographie en infra-rouge comporte deux principes essentiels : l'utilisation des rayons peu réfrangibles et l'emploi, comme colorants histologiques, de sensibilisateurs photographiques.

A. — L'UTILISATION DES RAYONS INFRA-ROUGES.

L'emploi des rayons les moins réfrangibles du spectre comporte des avantages précieux et certains inconvénients particuliers :

a) *Avantages de l'infra-rouge.*

La propriété la plus précieuse de ces radiations *est leur faible dispersion, qui entraîne un pouvoir considérable de pénétration.* Quelques exemples illustreront cette singulière propriété.

Un avion volant dans la brume peut obtenir du sol, qu'il ne voit pas, des images photographiques extrêmement précises, en utilisant des plaques sensibilisées à l'infra-rouge. De même, un obser-

vateur placé sur une montagne, et qui ne voit pas les objets les plus lointains si le voile atmosphérique est épais, peut les photographier avec une netteté absolue en se servant d'une plaque sensibilisée aux rayons infra-rouges.

Ces rayons, peu réfrangibles, ont en effet la propriété de ne pas être arrêtés par les condensations atmosphériques, les brumes, les nuages.

Une application à l'astronomie vient d'en être faite par Wright; en photographiant la planète Mars sur plaques sensibles au violet, le diamètre de la planète apparaît plus considérable que sur les photogrammes pris en lumière infra-rouge, ce qui démontre l'existence d'une atmosphère martienne diffusant les courtes longueurs d'onde, mais traversée par l'infra-rouge.

Si l'on photographie un homme fraîchement rasé avec une plaque sensibilisée à l'infra-rouge, on voit son visage couvert de poils, longs d'une fraction de millimètre, car les rayons infra-rouges ont traversé la partie superficielle de l'épiderme, révélant ainsi les poils enfouis dans sa profondeur (E. Calzavara).

On comprend tout de suite le parti qu'on peut tirer de cette lumière en histologie.

Si l'on considère la cellule comme formée d'un nuage colloïdal dans lequel sont incluses des formations plus cohérentes, il est à supposer que la lumière infra-rouge révélera ces formations, puisque le nuage cellulaire n'a pas d'opacité pour elle.

Nous nous sommes donc demandé, avec M. Ivan Bertrand, si la photographie des cellules du tube contourné en infra-rouge pourrait d'un seul coup révéler des détails tels que, par exemple, la structure de la bordure en brosse, les inclusions protoplasmiques, la structure du noyau, etc...

b) Inconvénients de l'infra-rouge.

Cependant, l'emploi de la lumière infra-rouge comporte deux sortes d'inconvénients : la diminution du pouvoir de définition du microscope, et le fait que cette lumière n'impressionne pas la plaque photographique « standard ».

On sait le rapport qui lie le pouvoir de définition d'un système optique et la longueur d'onde utilisée. Les phénomènes de diffraction augmentent avec la longueur d'onde. En employant l'infra-rouge, on semble donc jouer la difficulté, en allant au-devant d'une diffraction gênante. Force est donc de compenser cet inconvénient, surtout marqué, pour les forts grossissements, par des avantages

particuliers. Nous verrons qu'on y réussit parfaitement, grâce aux effets de contraste obtenus par l'emploi de certaines substances colorantes, et peut-être aussi parce que, ainsi que le faisait remarquer M. le général Ferrié lors d'une communication de MM. Ivan Bertrand et Calzavara à la Société d'Optique, les lois de la lumière, telles qu'on les admet actuellement, ne semblent pas s'appliquer de façon parfaite dans ces expériences.

L'impossibilité d'impressionner les plaques photographiques constitue une autre difficulté; il faut sensibiliser l'émulsion à cette lumière de grande longueur d'onde. Ce problème n'a été résolu que tout récemment, grâce à la découverte des propriétés d'un groupe chimique particulier : les cyanines.

B. — L'EMPLOI DE SENSIBILISATEURS PHOTOGRAPHIQUES COMME COLORANTS HISTOLOGIQUES.

a) *Principes généraux.* — Jusqu'ici, les résultats fournis par la micrographie n'ont rien montré de plus que l'examen direct des coupes. D'une façon générale même, les résultats fournis par l'appareil photographique sont bien inférieurs à ceux de l'examen direct.

Ces résultats tiennent essentiellement à ce que les colorants employés en histologie n'ont pas des zones de transparence et d'absorption permettant de bons résultats photographiques avec les plaques utilisées. En effet, un des principes généraux de la photographie est le suivant (Meves) :

— pour avoir le maximum de détails, il faut utiliser une zone spectrale chevauchant plus ou moins sur les zones d'absorption et sur les zones de transparence du colorant employé;

— pour avoir le maximum de contraste, il faut utiliser une zone spectrale identique à la zone d'absorption du colorant employé.

Or, les colorants habituellement employés en histologie ont un spectre d'absorption qui s'étend pratiquement sur toute la zone de sensibilité des émulsions. Par conséquent, il est nécessaire de rechercher des colorants histologiques possédant une zone d'absorption correspondant exactement à la zone de sensibilité de l'émulsion employée pour le photogramme.

Nous renvoyons aux travaux de MM. Ivan Bertrand et E. Calzavara et à notre thèse de doctorat ès sciences pour l'étude de ces problèmes de chimie physique.

Qu'il nous suffise d'en apporter ici la solution.

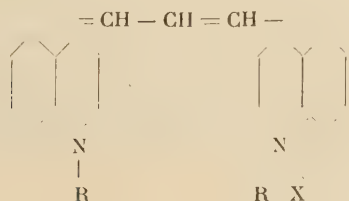
En imprégnant la coupe histologique et la plaque photographique avec un même colorant spécial, du groupe des cyanines, on résout d'un seul coup le double problème de rendre la plaque sensible aux rayons infra-rouges et de donner à la coupe une coloration dont la zone d'absorption coïncide avec la zone de sensibilisation de la plaque.

Il faut, de plus, avoir soin d'éliminer, lors de la prise du photogramme, les rayons de plus courte longueur d'onde, de façon à travailler exclusivement en lumière infra-rouge. Cette élimination des rayons parasites se fait à l'aide d'un écran Wratten 87, qui ne laisse passer que les rayons utiles. Ici encore, nous renvoyons aux publications ci-dessus mentionnées pour les données de physique qui conditionnent le choix de cet écran.

b) *Nature du colorant sensibilisateur.* — La substance qui permet l'emploi de cette technique est une cyanine. Au sens actuel du mot, une cyanine est définie de la façon suivante : l'ensemble formé par deux noyaux quinoléiques, substitués ou non, tant dans la chaîne benzénique que dans le chaînon pyridique, l'un des noyaux contenant un azote alcoylé-trivalent, l'autre contenant un azote alcoylé-pentavalent. Ces deux noyaux sont reliés par une chaîne vinylique linéaire à un ou plusieurs atomes de carbone disposés de telle sorte que le premier atome de carbone échange deux valences avec le carbone en 2 ou en 4 de la chaîne pyridique du noyau quinoléique portant un azote trivalent.

Ce groupe des cyanines comprend un nombre considérable de corps. Ce seul groupe, en ne tenant pas compte des hémicyanines et des hétérocyanines, comprend six variétés principales de composés : 1° cyanines, isocyanines, cyanines vraies, pinacyanols, dicyanines et cryptocyanines.

Celles qui ont été employées dans nos recherches sont des cryptocyanines, c'est-à-dire des cyanines dans lesquelles les deux noyaux quinoléiques sont liés en 4-4', avec une chaîne vinylique à trois atomes de carbone. Leur composition paraît donc être la suivante :



R étant un alcoyle,

X un halogène.

La structure moléculaire de ce corps entraîne un pouvoir de sensibilisation extraordinaire : il opère en solution au deux-millionième.

2. — *TECHNIQUE HISTOLOGIQUE.*

Les cryptocyanines sont des colorants extrêmement instables. Les fixateurs trop acides ou les sels de chrome les décomposent brutalement.

De plus, parmi les nombreuses colorations déjà étudiées par M. Ivan Bertrand, il n'en est que quelques-unes qui soient susceptibles de « tenir » sur les coupes histologiques. Les cryptocyanines utilisées, au surplus, ne réussissent pas à mordre sur les coupes à la congélation ou sur celles à la celloïdine. Sur les coupes à la congélation, un lavage à l'alcool suffit à enlever tout le colorant. Par contre, sur les coupes à la paraffine, pratiquées suivant les techniques ordinaires, la coloration est excellente. Voici comment ont été préparées les coupes de reins que nous avons photographiées :

a) FIXATION.

Le rein prélevé sur l'animal vivant est fixé par le liquide de Bouin ou le liquide de Sauer. Bien que l'imprégnation à la cryptocyanine puisse se faire parfaitement sur les coupes fixées au Sauer, nous recommandons cependant de préférence le liquide de Bouin, qui donne d'excellents résultats pour les photogrammes ultérieurs : le simple formol, le sublimé à saturation, le sublimé acétique peuvent également être employés, ainsi que le liquide de Brazyl-Masson.

b) INCLUSION.

La confection des coupes se fait suivant les techniques ordinaires. On doit veiller à une bonne déshydratation et surtout à un étalement parfait. Toutes les coupes utilisées ont une épaisseur de 5 microns.

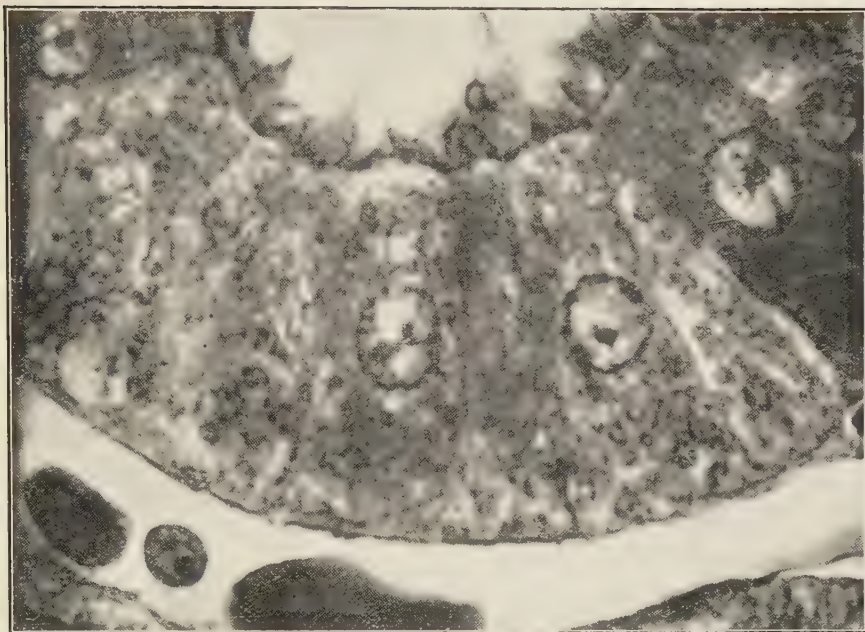


FIG. 22. — *Tube contourné d'un rein de sélacien.*
(Photogramme en infra-rouge.)

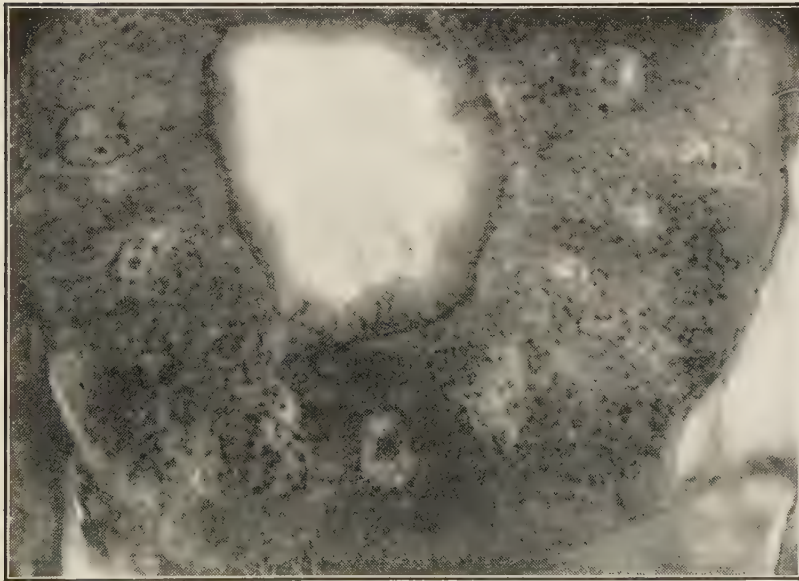


FIG. 23. — *Tube contourné d'un rein de sélacien. Aspect de la bordure en brosse.*
(Photogramme en infra-rouge.)



FIG. 24. — *Cellule d'un tube contourné d'un rein de sélacien.*
(Agrandissement du photogramme en infra-rouge,
reproduit en grandeur naturelle fig. 22).

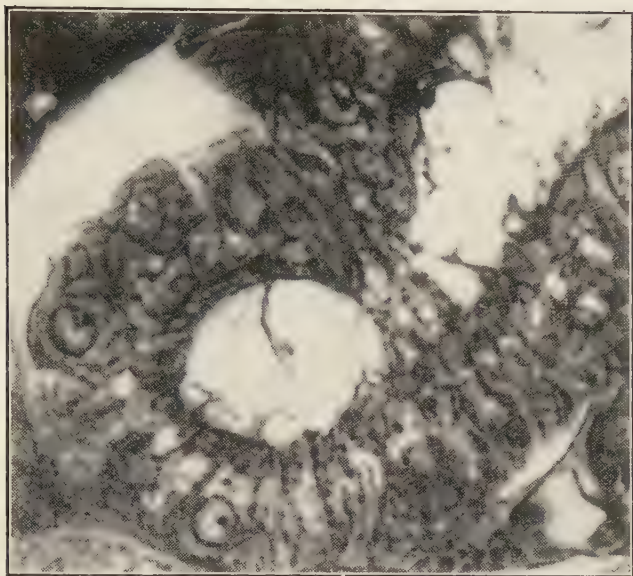


FIG. 25. — *Tube contourné d'un rein de téléostéen.*
(Photogramme en infra-rouge.)

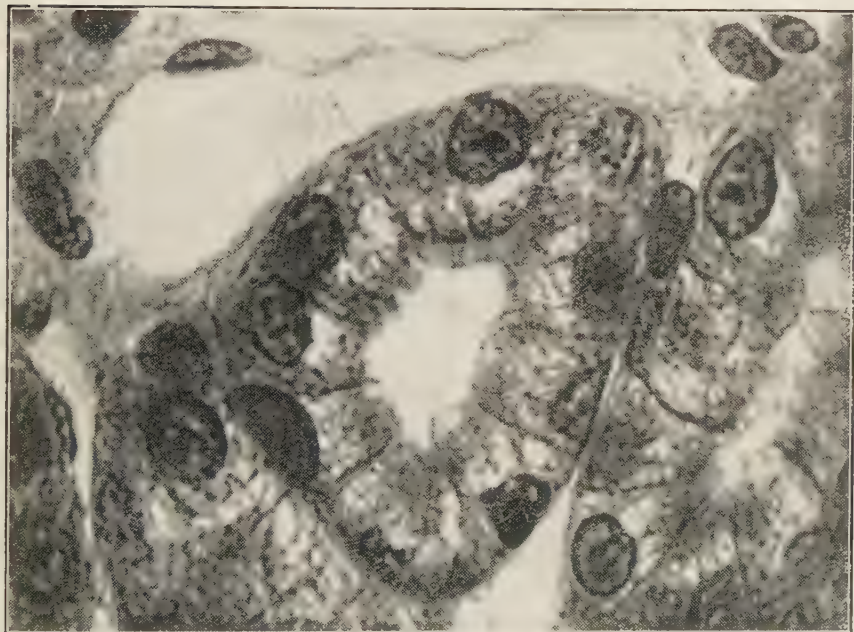


FIG. 26. — *Tubes contournés d'un rein de batracien (Rana temporaria).*
(Photogramme en infra-rouge.)

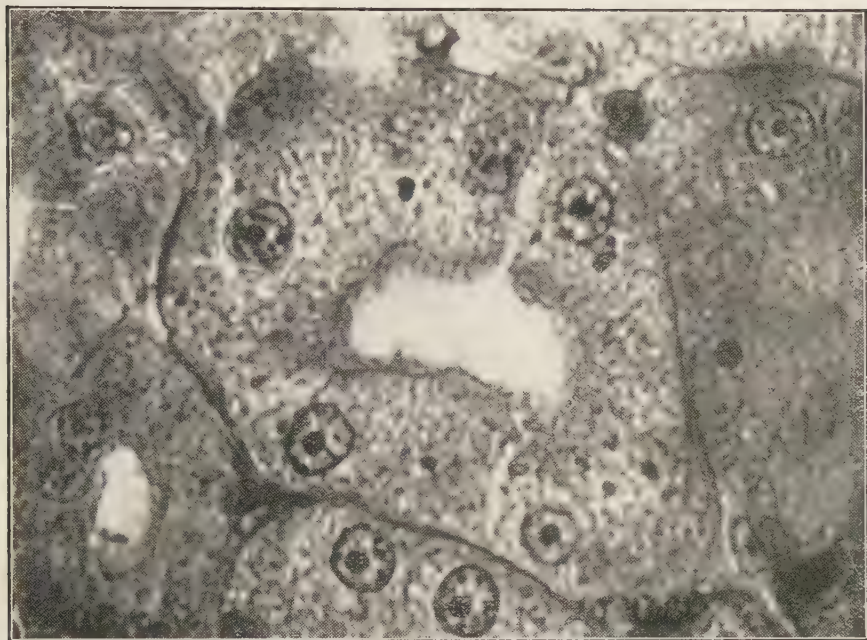


FIG. 27. — *Tube contourné d'un rein de saurophidien (Lacerta viridis).*
(Photogramme en infra-rouge.)

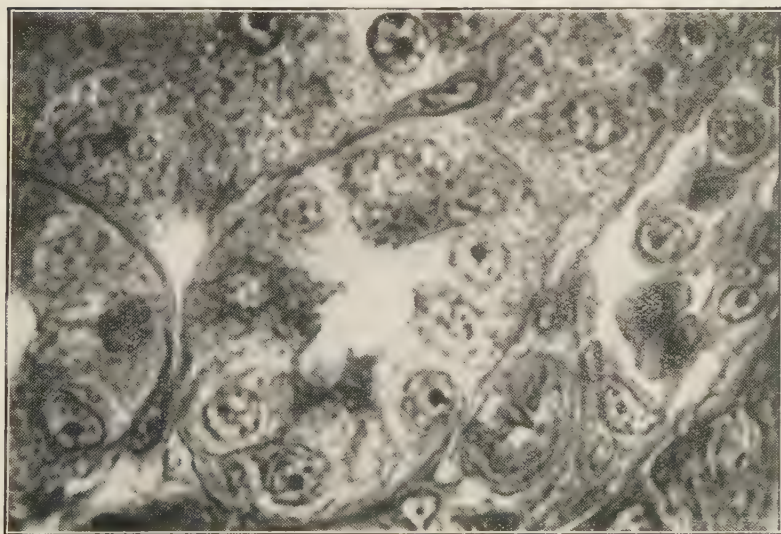


FIG. 28.
Tube contourné du même rein que celui dont le photogramme est reproduit fig. 27.
(Fixation défectueuse.)

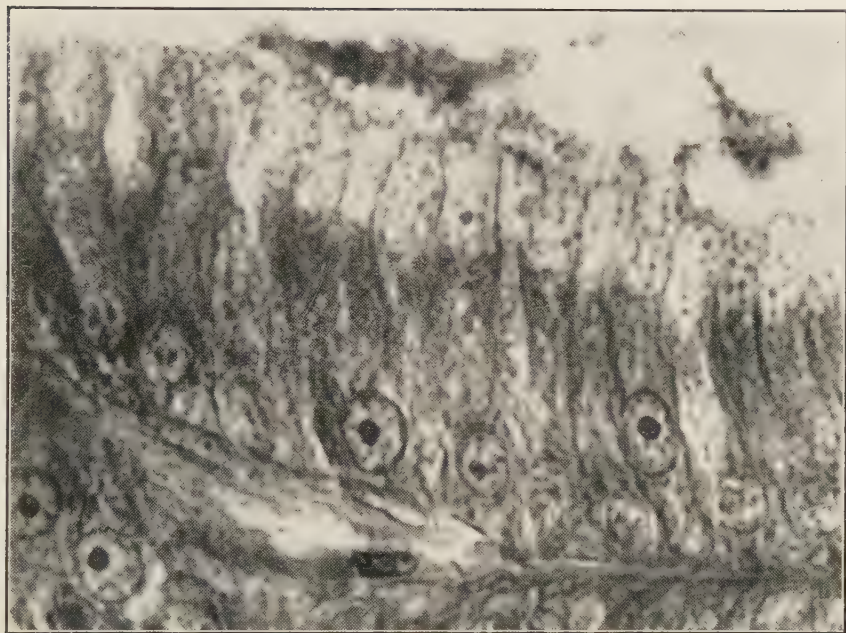


FIG. 29. — *Cellules du tube droit d'un rein de saurophidien (Lacerta viridis).*
(Photogramme en infra-rouge.)



FIG. 30. — *Bordure en brosse du tube contourné d'un rein de saurophidien*
(Agrandissement d'un photogramme en infra-rouge.)



FIG. 31. — *Cellules à plateau strié de la muqueuse intestinale.*
A rapprocher de la fig. 30 pour comparaison avec la bordure en brosse.
(Photogramme en infra-rouge.)

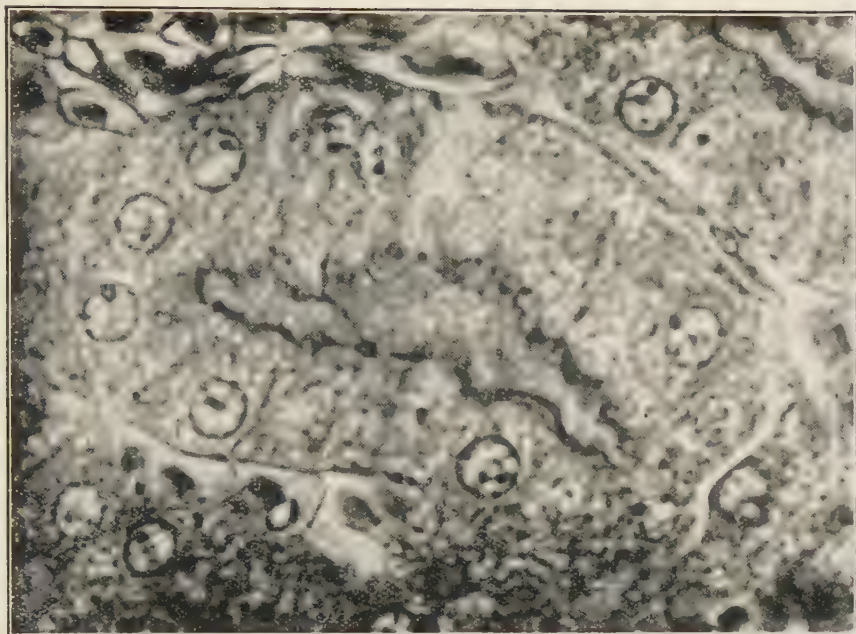


FIG. 32. — *Tube contourné d'un rein d'oiseau.*
(Photogramme en infra-rouge.)

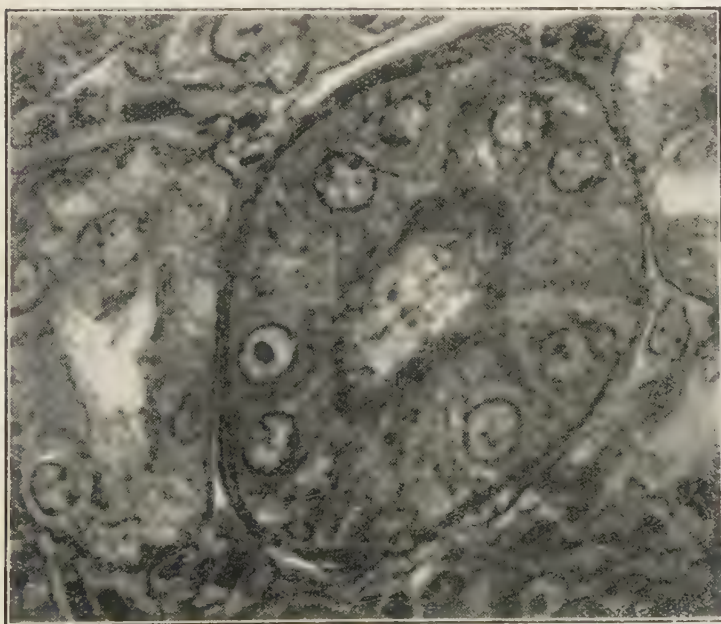


FIG. 33. — *Tube contourné d'un rein d'oiseau.*
(Photogramme en infra-rouge.)

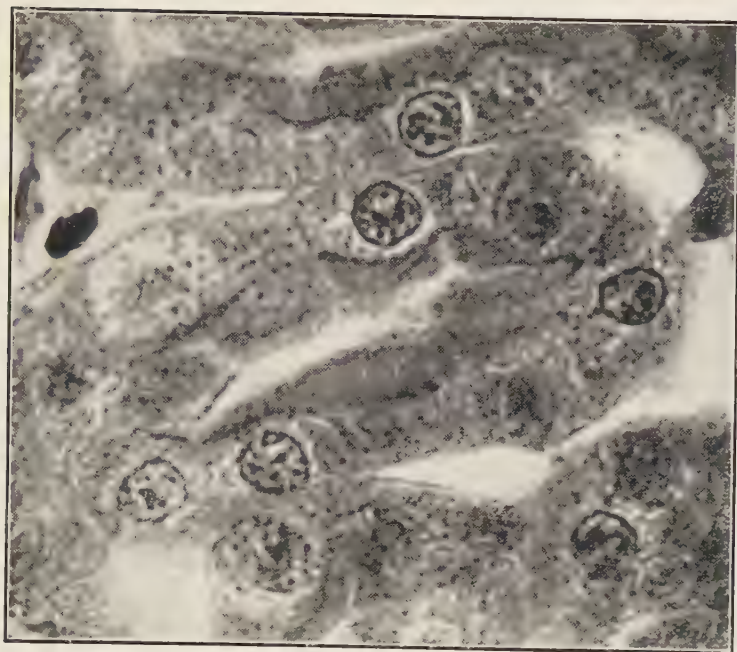


FIG. 34. — *Tube contourné d'un rein de lapin.*
(Photogramme en infra-rouge.)

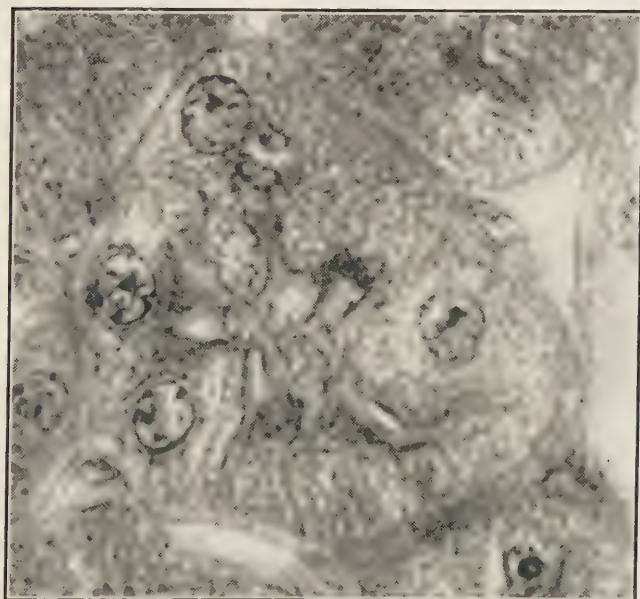


FIG. 35. — *Tube contourné d'un rein de lapin.*
(Photogramme en infra-rouge.)

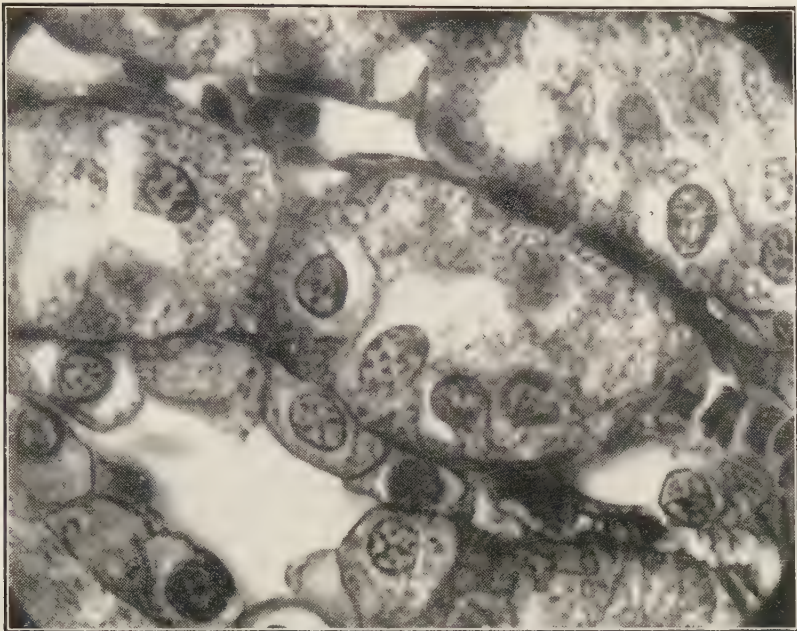


FIG. 36. — *Segment intermédiaire et tube droit d'un rein de lapin.*
(Photogramme en infra-rouge.)

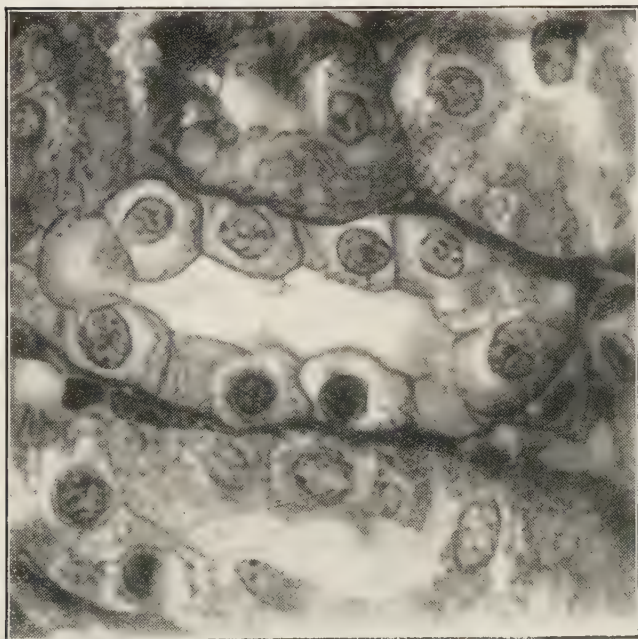


FIG. 37. — *Segment intermédiaire et tube droit d'un rein de lapin.*
(Photogramme en infra-rouge.)

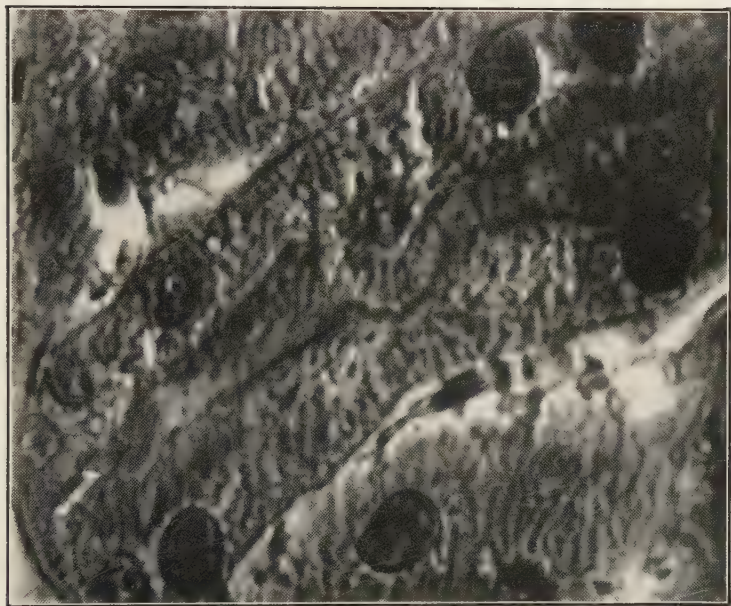


FIG. 33. — *Tube contourné d'un rein de lapin une heure et demie après la mort.*
(Photogramme en infra-rouge.)

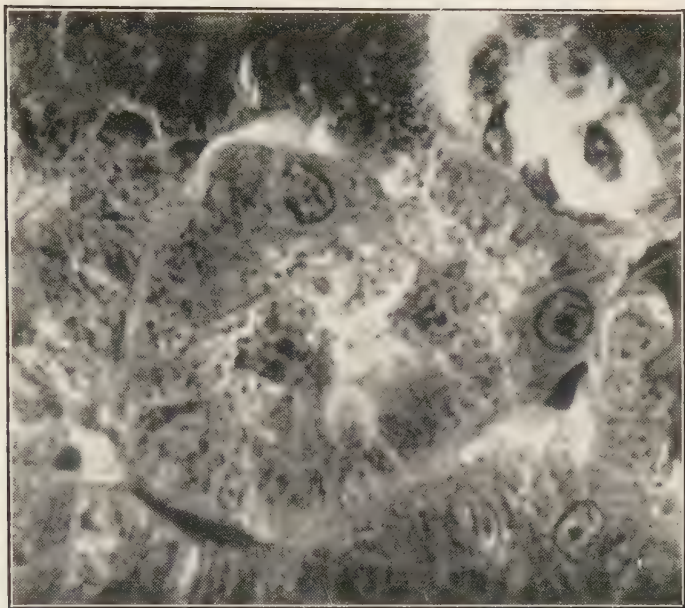


FIG. 39. — *Diurèse moyenne. Tube contourné d'un rein de lapin.*
(Photogramme en infra-rouge.)

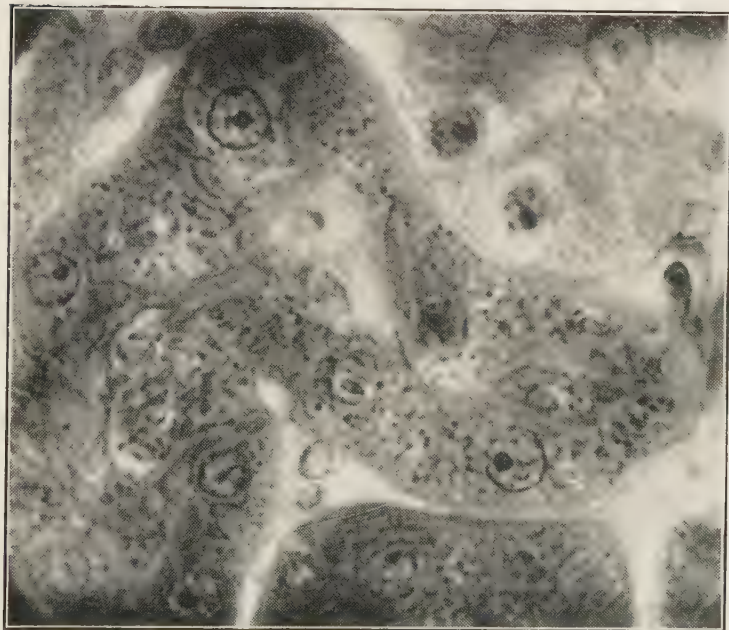


FIG. 40. — *Diurèse moyenne.*
(Photogramme en infra-rouge.)

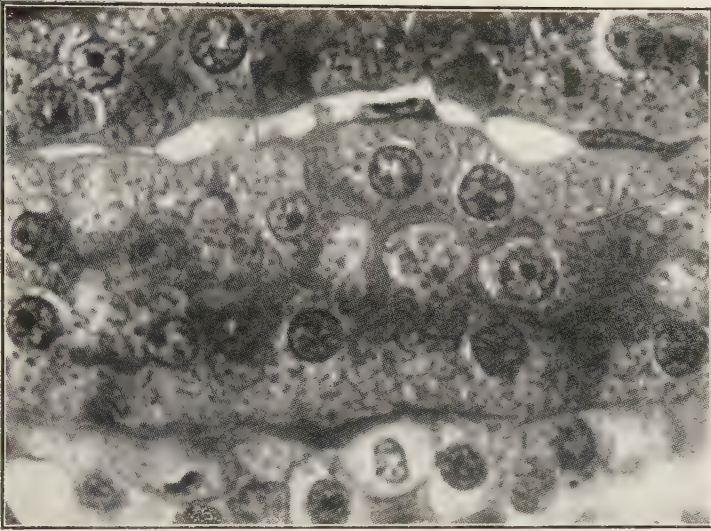


FIG. 41. — *Tube contourné d'un rein de lapin un quart d'heure après une injection de nitrate d'urane.*
(Photogramme en infra-rouge.)

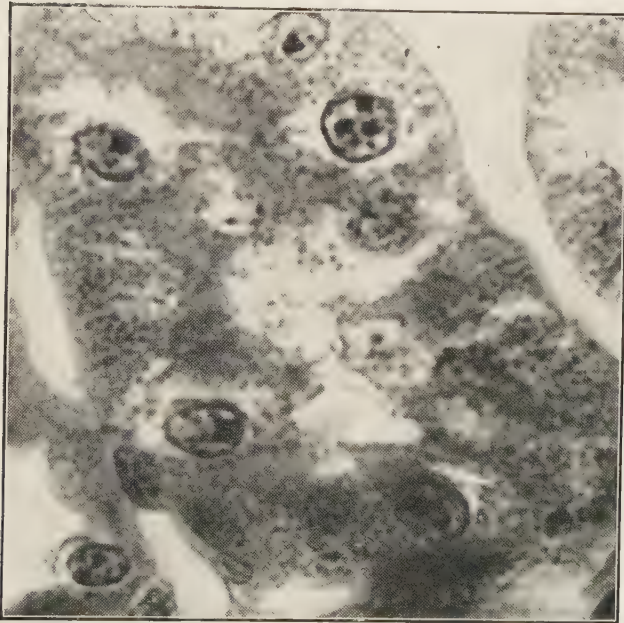


FIG. 42. — *Tube contourné du rein d'un lapin ayant reçu une injection intraveineuse d'une solution chlorurée sodique hypertonique.*
(Photogramme en infra-rouge.)

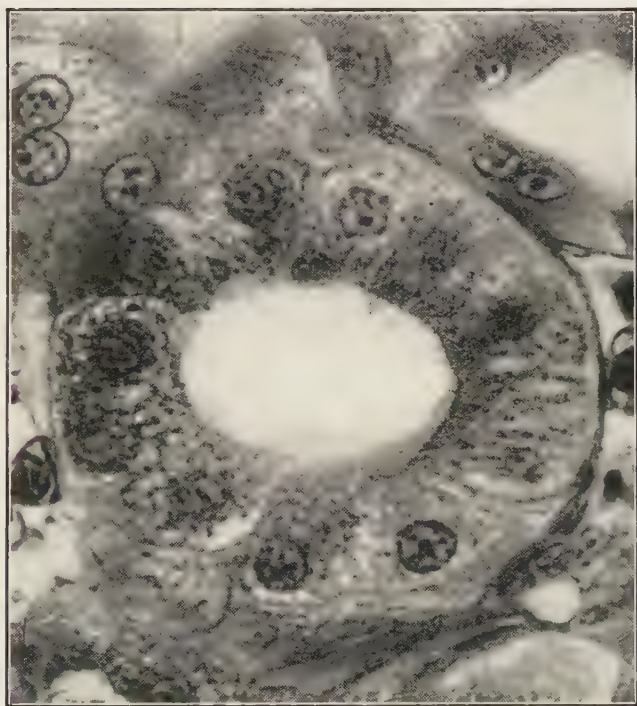


FIG. 43. — *Tube contourné d'un rein agglomérulaire de poisson lophobranché (Syngnathe).*

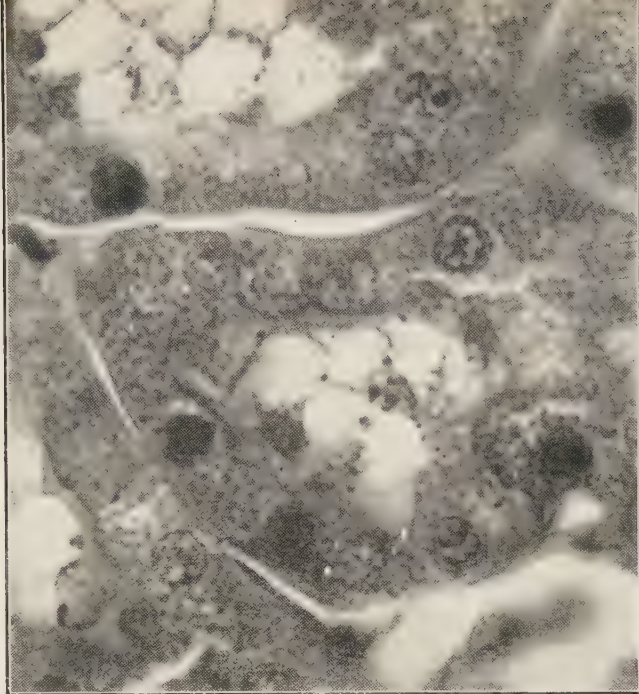


FIG. 44 — Acidose « *in vivo* ». Tube contourné d'un rein de lapin.
ayant reçu une injection intraveineuse d'acide chlorhydrique.
(Photogramme en infra-rouge.)

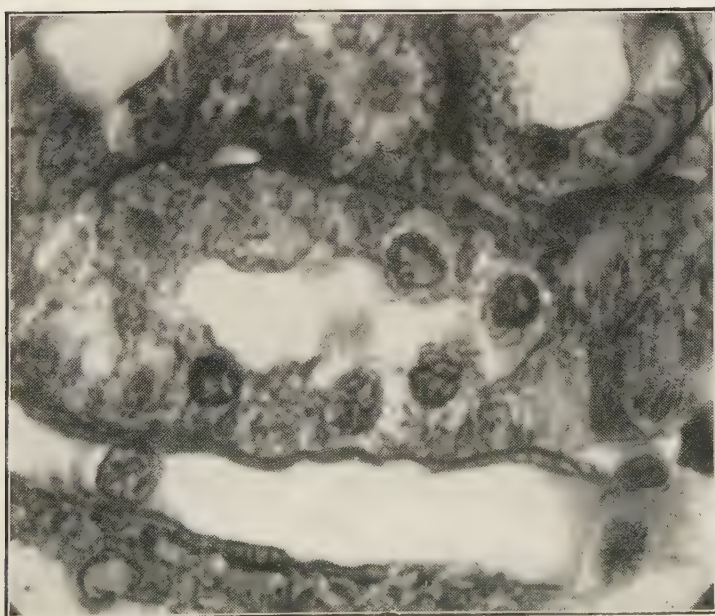


FIG. 45. — Acidose « *in vivo* ». Tube contourné d'un rein de lapin
ayant reçu une injection intraveineuse d'acide chlorhydrique
(Photogramme en infra-rouge.)

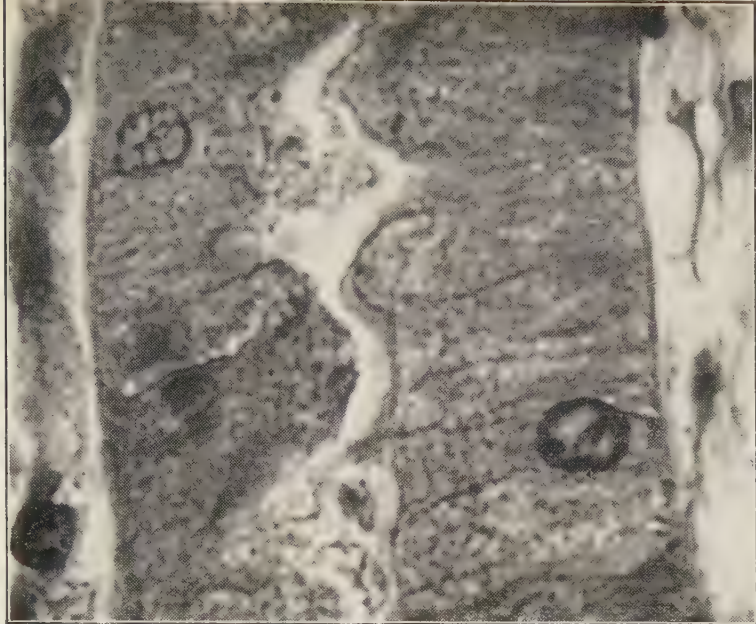


FIG. 46. — *Tube contourné d'un rein de lapin ayant séjourné dans une solution chlorurée sodique réno-conservatrice.*
(Photogramme en infra-rouge.)

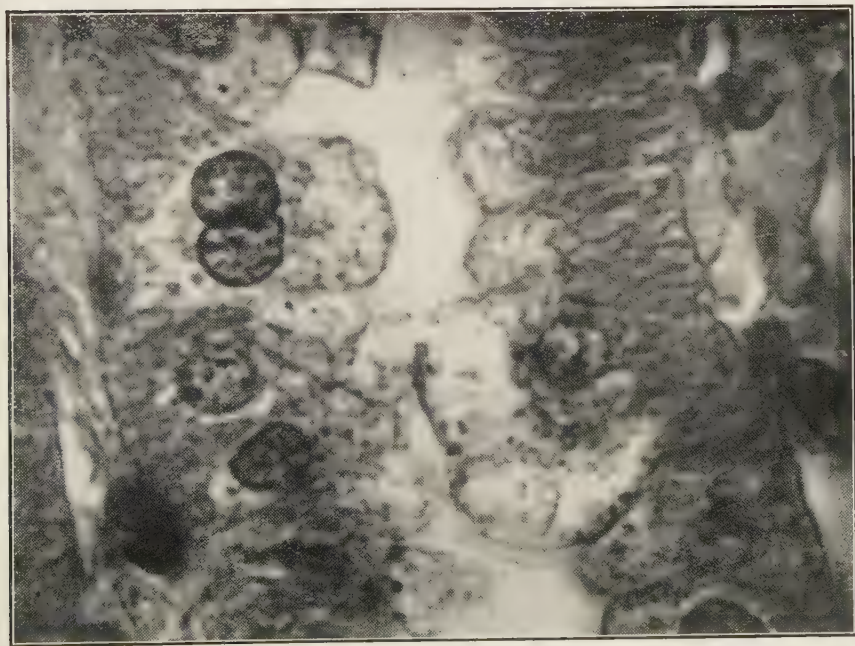
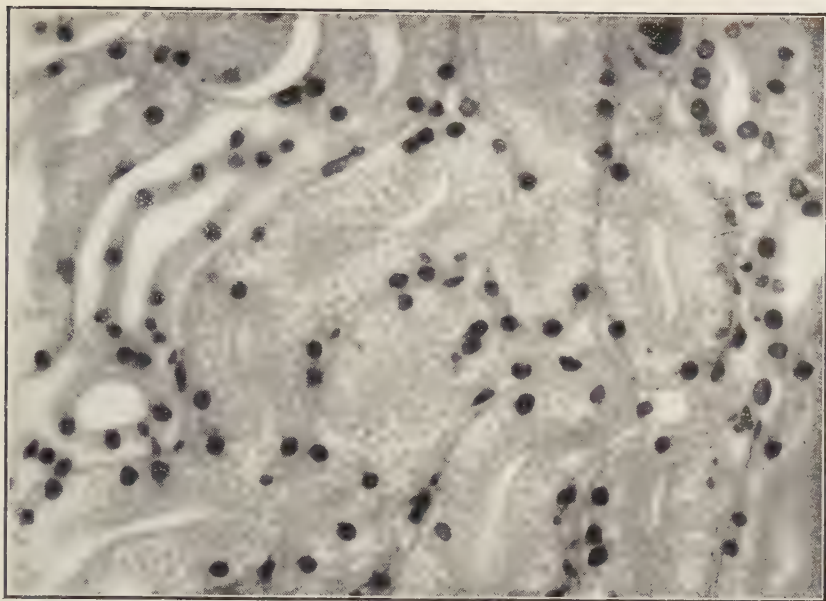
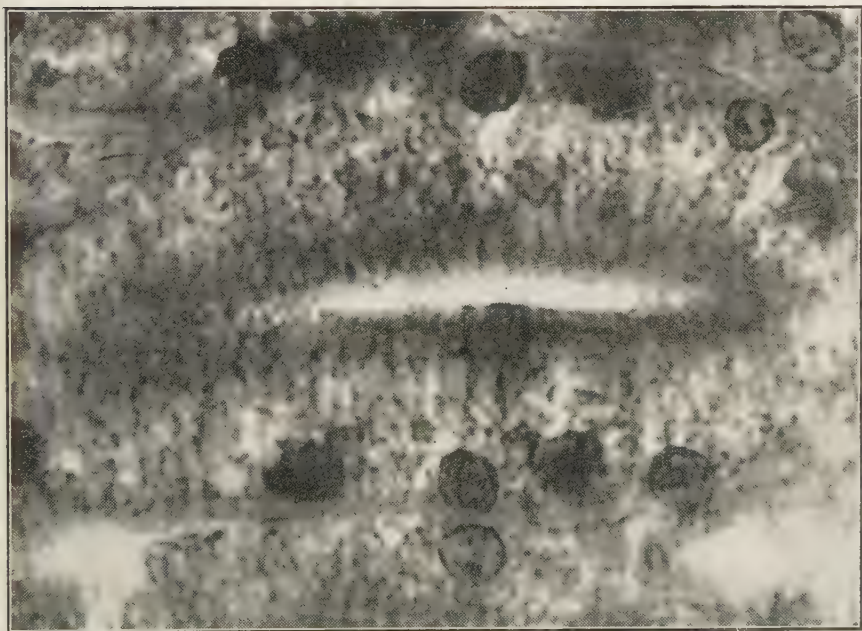


FIG. 47. — *Acidose « in vitro ».* Tube contourné d'un rein de lapin ayant séjourné dans une solution chlorurée sodique, de même concentration moléculaire qu'un liquide réno-conservateur, mais ayant un pH acide.
(Photogramme en infra-rouge.)



*Tube contourné d'un rein de chien
au cinquième jour d'une anastomose urétéro-veineuse.
(Hématéine-éosine.)*



*Tube contourné d'un rein de chien
au cinquième jour d'une anastomose urétéro-veineuse.
(Photogramme en infra-rouge.)*

c) COLORATION.

On prépare d'abord une solution d'eau anilinée d'Erlich, qu'on utilise dans un délai d'une dizaine de jours au maximum. On prépare en même temps la solution de cryptocyanine. On part d'une solution-mère de cryptocyanine à 1/2000^e dans l'alcool à 90°. Le colorant utilisé résulte du mélange suivant :

Solution mère alcoolique de cryptocyanine à 1/2000 ^e	5 cm ³
Eau anilinée	10 —

Cette solution doit être préparée extemporanément, au moment même de la coloration. La coupe déparaffinée, passée par l'alcool et lavée à l'eau de source et à l'eau distillée, est entièrement couverte du mélange. On pose la lame sur une platine chauffante à 50° et on la laisse émettre de légères vapeurs pendant trois à dix minutes. Puis on passe par les alcools croissants, le xylol, et on monte au baume.

Une précaution essentielle est d'utiliser des lamelles très peu épaisses. Il ne faut pas, en effet, que la lentille frontale de l'objectif vienne en contact avec la lamelle. Cet incident entraîne des remous dans le baume de montage, invisibles à l'observation visuelle microscopique, mais décelables et fort gênants sur les photographes en infra-rouge.

Les coupes ainsi préparées présentent une jolie coloration bleu-vert. On voit très nettement les noyaux, la membrane nucléaire, le nucléole, les détails du réseau chromatinien. Mais, à l'observation microscopique visuelle, le protoplasma apparaît absolument dépourvu d'inclusions. Celles-ci ne vont se révéler qu'à la photographie en lumière infra-rouge.

3. — TECHNIQUE MICROGRAPHIQUE.

La technique micrographique comporte essentiellement :

- a) la sensibilisation de la plaque,
- b) la mise en place de la préparation,
- c) la mise au point,
- d) la préparation de l'écran et du diaphragme,
- e) la pose, le développement et le fixage.

a) LA SENSIBILISATION DE LA PLAQUE. — Nous nous sommes servi en général de la sensibilisation éthylique. On immerge les plaques vierges pendant cinq minutes, dans la solution suivante :

Alcool éthylique au tiers.....	1.000 cm ³
Solution mère de cryptocyanine au 1/2000.....	1 cm ³ 5

On égoutte sans laver et on sèche pendant cinq minutes sous un ventilateur puissant. Bien entendu, pour tout ce temps de sensibilisation, de même que pour les développements ultérieurs, il faut travailler *dans l'obscurité absolue*, la lumière rouge voilant naturellement aussitôt les plaques imprégnées de cryptocyanine.

Les émulsions, qu'on sensibilise ainsi, doivent être aussi rapides que possible. Nous avons constamment utilisé des plaques ultrarapides spéciales pour grands instantanés, de façon à réduire autant que possible les temps de pose, déjà longs, comme nous allons le voir.

Pour que la sensibilisation soit la même sur toutes les plaques, on trempe simultanément six plaques 9, 12, placées dans un panier métallique, et on les laisse pendant le même temps, indiqué par un aide qui surveille le chronomètre dans une pièce contiguë. Il est préférable de ne sensibiliser que le nombre de plaques nécessaires pour la même séance de travail. Il faut insister sur la nécessité d'un séchage rapide par un ventilateur.

b) MISE AU POINT DE LA PRÉPARATION. — La préparation doit être complètement immobilisée sur le microscope; il est nécessaire que tout l'appareil de microphotographie soit fixé sur un support scellé dans un mur épais pour éviter toute vibration. Dans toutes nos recherches avec M. Ivan Bertrand, nous avons travaillé la nuit, quand la circulation de la rue est complètement arrêtée. Ces précautions sont absolument indispensables, étant donné les énormes grossissements que nous avons utilisés et la longueur du temps de pose.

Nous avons employé des objectifs à immersion, apochromatiques à grande ouverture O. N. — 1,30, avec un condensateur aplanétique très lumineux O. N. — 1,4. Le dépôt de la goutte d'huile de cèdre et l'immersion de l'objectif doivent être effectuées avec beaucoup de douceur, car le moindre heurt de la lamelle recouvrant la préparation entraîne dans le baume des remous que décèle l'infra-rouge sur le cliché, sous forme d'un voile.

* c) MISE AU POINT. — Le redressement du champ courbe donné par l'objectif apochromatique a été obtenu par l'oculaire « Homal IV » de Zeiss.

Sur le verre dépoli de l'appareil micrographique (grand appareil horizontal de Zeiss), on met au point sur un tube contourné. Puis, à l'aide de la vis micrométrique, on effectue une correction, car il existe, entre l'image histologique mise au point visuellement et le plan photographique dans l'infra-rouge, un décalage qui tient à la différence de longueur d'onde de la lumière visible et de la lumière utilisée.

d) PRÉPARATION DE L'ÉCRAN ET DU DIAPHRAGME. — Il est absolument nécessaire de n'employer que des rayons infra-rouges.

Nous nous servons d'une puissante lampe électrique à filament spécial de 600 bougies. Il faut avoir soin d'utiliser un diaphragme d'ouverture moyenne. Les objectifs microscopiques sont, en effet, construits pour les longueurs d'onde du spectre visible et donnent, en lumière infra-rouge, des déformations des images si on n'utilise pas seulement les rayons voisins de l'axe optique.

Le filtre Wratten 87 que nous avons utilisé arrête toutes les radiations visibles jusqu'à λ 740. Il est donc complètement opaque à l'œil nu.

e) POSE, DÉVELOPPEMENT ET FIXAGE. — Le temps de pose est variable suivant la nature de l'émulsion, le mode de sensibilisation, le séchage, l'intensité de la coloration histologique, la nature des contrastes de la préparation, l'intensité de la source lumineuse, les ouvertures numériques du condensateur et de l'objectif, le diaphragme, l'écran, le tirage de la chambre photographique.

Aussi, d'une façon générale, dans nos séances de travail, après avoir préparé une dizaine de plaques de même sensibilisation, nous effectuons un premier essai avec un temps de pose de trois à cinq minutes. Puis nous développons tout de suite. D'après le résultat obtenu, nous réglons le temps de pose des préparations suivantes : ces durées peuvent varier de quarante-cinq secondes à un quart d'heure; la durée de pose la plus fréquente est de trois minutes.

Le développement ne peut être surveillé, puisqu'il doit se faire dans l'obscurité la plus complète. On doit donc se contenter d'un développement uniforme pour tous les clichés utilisés.

La fixation doit être prolongée et le lavage particulièrement soigné.

L'interprétation des images obtenues doit être faite de préférence sur le cliché. Les épreuves sur papier que nous reproduisons ici restent forcément toujours inférieures en qualité au négatif (en raison des contrastes violents).

4. — *RÉSULTATS OBTENUS.*

Pour les raisons que nous avons exposées au chapitre précédent, notre attention a été surtout attirée par le tube contourné et accessoirement par le segment intermédiaire de Schweigger-Seidel.

Nous allons d'abord exposer les résultats obtenus par nos recherches micrographiques dans la série animale, puis nous exposerons les détails observés sur quelques préparations d'histologie expérimentale; enfin nous reprendrons l'ensemble de cet exposé en insistant sur les caractères de l'appareil granuleux que révèle cette technique nouvelle.

A. *Aspect du tube contourné dans la série animale.*

Nos recherches ont porté essentiellement sur le mésonéphros et le métanéphros.

1° *Les sélaciens.* — Les sélaciens constituent un bon matériel d'étude pour la cytologie rénale.

On sait que leur rein peut être considéré comme un mésonéphros, mais que sa partie antérieure vraiment mésonéphrotique perd ses caractères fonctionnels, pour constituer la glande de Leydig; seule fonctionne réellement la partie postérieure, avec ses caractères spéciaux d'irrigation artérielle, de canicules sans néphrostomes, ne débouchant pas dans l'uretère primitif, mais dans un uretère postérieur spécial; cette partie se rapproche assez des mésonéphros des amniotes.

Cependant, la cytologie en infra-rouge nous montre que les cellules du tube contourné des sélaciens ont vraiment l'aspect de celles du mésonéphros, comme nous le verrons par comparaison avec les téléostéens, les lophobranches et les batraciens.

Sur la figure 22, les détails du tube contourné apparaissent en lumière infra-rouge avec une netteté impressionnante et se précisent encore sur le cliché agrandi. Les cellules sont nettement distinctes les unes des autres. Les membranes intercellulaires sont

assez perceptibles pour qu'on puisse compter les cellules du tube contourné.

La basale, surtout sur la partie gauche de la coupe, semble bien être formée de deux parties : une membrane d'enveloppe et une *propria cellulaire*.

La lumière tubulaire est large.

La bordure en brosse apparaît très nettement. Ce qui est surtout remarquable, c'est la netteté de la ligne des points, des granulations qui se trouvent à la base d'implantation des éléments de la brosse. Cette ligne basale, Nicolas a été le premier à la découvrir. Policard en a critiqué la valeur, la regardant comme un artefact qui résulte de la désagrégation du protoplasma. F. Rathery mentionne expressément ces granulations basales. Pour nous, leur existence ne saurait être mise en doute, car nous allons les retrouver dans toute la série animale en lumière infra-rouge, quel que soit le fixateur employé.

Le noyau apparaît peu riche en chromatine. Il présente un corpuscule nucléaire chromatique extrêmement net. Les images que nous obtenons correspondent aux descriptions qu'en a donné Policard. Il distingue, en effet, deux sortes d'amas chromatinien : les plus abondants se présentent sous forme de croûtelles irrégulièrement plaquées contre la membrane nucléaire ; ils sont particulièrement distincts sur nos coupes. De plus, Policard signale une masse de chromatine isolée, siégeant en un point variable du noyau. Cette masse est indiscutablement présente sur les coupes photographiées en lumière infra-rouge dans toute la série animale. Nous verrons son extrême netteté chez les saurophidiens.

Sur la coupe 23, l'aspect de la bordure en brosse est admirablement net. On a bien l'impression que cette bordure y est constituée non pas par un plateau strié, mais par une infinité de cils accolés. En examinant le rein des saurophidiens, nous aurons d'ailleurs une impression contraire.

Le corpuscule nucléaire est également très visible.

De plus, au-dessus de certains noyaux, on remarque une vacuole sus-nucléaire contenant une granulation nette. Nous discuterons plus loin les rapports possibles de cette image avec le centrosome et la zone de Golgi.

Mais surtout, ce qui est extrêmement curieux, c'est, sur les deux coupes, la richesse des inclusions protoplasmiques. Ce protoplasma qui, à l'examen microscopique direct, après imprégnation à la cryptocyanine apparaît absolument vide, se révèle en lumière infra-rouge

comme constitué par un réticulum extrêmement dense, presque aussi opaque aux rayons de faible longueur d'onde que les constituants du noyau. Ce réticulum pourrait également être interprété comme un amas de granulations de tailles variées, mais assez régulières et qui sont semées dans toute la hauteur de la cellule épithéliale, sans qu'on puisse remarquer aucun amas électif au pôle apical ou au pôle basal.

2° *Les téléostéens.* --- Chez ceux-ci, le mésonéphrose présente des tubes contournés ayant à peu près l'aspect de celui révélé chez les sélaciens. Les séparations intercellulaires sont cependant moins nettes.

Nous reproduisons une de nos coupes, bien que la fixation n'en soit pas excellente, parce qu'elle révèle un détail assez curieux ; dans la zone apicale de la cellule, à peu près à mi-distance entre l'emplacement du noyau et celui de la bordure en brosse, on constate l'existence d'un corpuscule opaque de la taille d'une nucléole et siègeant, en certains points, dans une vacuole (centrosome et zone de Golgi?). Ce corpuscule se retrouve dans presque toutes les cellules de cette préparation. Il est à rapprocher, sans doute, de la formation du même genre que nous avons signalée sur la coupe 22 du rein d'un sélacien.

3° *Les lophobranches.* --- Nous aurons l'occasion d'insister, dans un autre chapitre, sur l'aspect des tubes contournés des lophobranches. A noter que, sur la coupe de rein de syngnathe que nous présentons, la bordure en brosse, les détails du noyau, les granulations protoplasmiques apparaissent avec la même netteté que chez les autres poissons, mais les limites intercellulaires sont assez peu marquées.

4° *Les batraciens.* --- Chez les batraciens, le tube contourné du mésonéphros présente, on le sait, une disposition assez spéciale. Turchini, dans sa thèse, rappelle, d'après H. Beissner, que le tube urinaire comprend cinq segments qui diffèrent d'après les caractères de leur épithélium. On peut en distinguer deux essentiels, au point de vue sécrétoire : le deuxième, à épithélium muni d'une bordure striée, et le quatrième possédant des cellules sans brosse, mais à nombreux bâtonnets et inclusions protoplasmiques. Ces détails sont apparus très nettement en lumière infra-rouge.

Sur la coupe du quatrième segment, le noyau présente toujours

son gros corpuscule crématinien. Les limites intercellulaires sont extrêmement nettes. On ne peut s'empêcher de rapprocher cette image de celle des tubes de Schwegger-Seidel, que nous avons photographiée par le même procédé, chez les mammifères.

5° *Les reptiles.* — Chez les reptiles, le rein est un métanéphros, un rein définitif. Aussi l'aspect histologique qu'il présente en lumière infra-rouge est-il tout particulièrement intéressant à étudier.

Chez les saurophidiens, nous avons obtenu de très belles images du tube contourné.

Sur la coupe 28, la bordure en brosse est parfaitement nette. Mais, contrairement à l'impression que nous avons chez les séla-ciens, elle présente l'aspect d'une cuticule à double contour qui serait striée dans le sens transversal. Les granulations situées à la base de ces striations sont extrêmement nettes. Les stries sont en général nettement implantées sur l'une d'elles, et en bien des endroits les granulations émettent des prolongements intracellulaires qui se raccordent au système réticulé du protoplasma. Il y a là une disposition intéressante, qui a d'ailleurs été déjà expressément notée par Nicolas.

Les corpuscules nucléaires sont d'une netteté admirable et chaque noyau en montre un, presque exactement en son centre.

Les limites intercellulaires sont invisibles, et nous verrons que cette disparition des limites entre les cellules est également la règle sur les photogrammes en infra-rouge du rein des oiseaux et des mammifères.

Nous reproduisons un autre photogramme d'un autre point de la même coupe. La fixation est très mauvaise, la bordure en brosse a disparu, le protoplasma semble vacuolaire et déchiqueté. Nous insistons sur cet aspect, pour bien montrer avec quelles précautions il faut tirer des déductions sur la qualité du fixateur employé et l'importance de ces images vacuolaires. Ces deux coupes nous montrent à l'évidence que, sur une même préparation, le fixateur de Bouin peut nous donner d'excellentes préparations de la bordure en brosse et du protoplasma ou, au contraire, réaliser une très mauvaise fixation. Nous avons obtenu avec n'importe quel fixateur les mêmes succès et les mêmes échecs. Il nous est impossible de formuler à cet égard des règles générales.

Qu'il nous soit permis de signaler de plus l'aspect très particulier, en lumière infra-rouge, du tube droit chez certains saurophidiens.

On sait que cette portion du tube a un caractère sexuel assez par-

ticulier ; le tube droit est énorme, surtout chez le mâle. Or, la photographie en lumière infra-rouge y révèle des granulations d'une régularité remarquable, situées au niveau du pôle apical de la cellule : nous ne serions pas étonnés que cette image corresponde à un rôle sécrétoire important de cette portion du tube, dans ces espèces animales.

6° *Les oiseaux.* — Chez les oiseaux, les caractères du tube contourné sont assez voisins de ceux observés chez les reptiles. Sur les coupes de rein de poulet que nous présentons, la bordure en brosse est extrêmement nette ; les corpuscules chromatinien du noyau sont aussi marqués que chez les reptiles, mais ils sont souvent dédoublés. A noter également la netteté des corpuscules basaux de la bordure en brosse.

Sur certaines préparations, les granulations protoplasmiques de la cellule semblent s'orienter suivant l'axe de la cellule.

A remarquer également que la lumière du tube contourné semble plus petite que chez les poissons, les batraciens et les reptiles.

7° *Les mammifères.* — Les caractères du tube contourné en lumière infra-rouge sont sensiblement les mêmes chez les carnassiers et les herbivores. Ceux-ci donnent cependant, en général, des images plus démonstratives. La fixation de la bordure en brosse est toujours plus délicate, même avec le liquide de Sauer.

La lumière du tube contourné sur l'animal, en dehors de la diurèse, est d'un diamètre variable, mais généralement petit ; elle revêt parfois, comme on sait, un aspect étoilé. La bordure en brosse est extrêmement nette ; non moins évidentes sont également les granulations protoplasmiques situées à sa base.

Le noyau est, d'une façon générale, plus riche en chromatine que dans les autres espèces animales et le corpuscule chromatinien central est présent dans quelques noyaux ; dans d'autres, il semble se diviser en cinq ou six granulations.

Mais surtout, ce qui est assez net lorsqu'on compare une série de coupes dans la série animale, c'est que, chez les mammifères, les granulations protoplasmiques semblent être particulièrement nombreuses et régulières. Elles constituent un semis de points qui s'orientent très nettement sur certaines coupes suivant l'axe de la cellule et qui, sur diverses préparations, rappellent nettement les bâtonnets de Heidenhain. Dans d'autres endroits, cependant, l'aspect de cet appareil protoplasmique est assez différent ; il revêt l'appar-

rence d'une trame, présentant au niveau des points de rencontre de ses mailles des nœuds de renforcement. Ici encore, les granulations semblent, en certains endroits, se continuer avec celles qui sont situées à la base de la bordure en brosse.

Tel est l'aspect histologique général du tube contourné dans la série animale, tel que nous la révèle la nouvelle technique de photographie en lumière infra-rouge. Certaines précisions vont nous être fournies par ses modifications expérimentales.

B. *Modifications expérimentales de l'aspect du tube contourné.*

1° *Altérations cadavériques.* — Cet aspect du tube contourné en lumière infra-rouge se modifie rapidement sous l'influence de la décomposition cadavérique. Moins d'une heure après la mort, l'aspect cytologique a profondément changé.

Les noyaux sont devenus beaucoup moins transparents aux rayons infra-rouges ; en certains endroits, la chromatine semble s'être répartie sur toute la surface nucléaire. De plus, les granulations basales de la bordure en brosse paraissent s'être fusionnées en une ligne continue. Enfin et surtout, les granulations protoplasmiques ont subi une véritable coalescence. Elles se sont agminées en gros amas orientés dans l'axe de la cellule, sous forme de gros bâtonnets qui ne rappellent nullement les stries plus fines des bâtonnets de Heidenhain.

2° *Diurèse.* — La diurèse peu abondante, telle qu'on la provoque en introduisant 100 centimètres cubes d'eau dans l'estomac d'un lapin, par une sonde œsophagienne, produit des modifications assez intéressantes du protoplasma. On voit apparaître non pas, à proprement parler, des vacuoles, mais des éclaircissements du protoplasma en certains endroits. Mais ce qui frappe surtout, c'est qu'à côté de ces zones plus claires, on voit apparaître toute une série de petits points plus sombres, comme si les granulations protoplasmiques s'étaient soudain condensées en formations plus opaques aux rayons infra-rouge.

Le protoplasma revêt un aspect ponctué tout à fait particulier. Cet aspect est propre aux étapes initiales de la diurèse.

Nous entendons bien ne former absolument aucune hypothèse sur le mode de production ou la nature de ces granulations, mais nous allons les rapprocher d'une singulière modification semblable obtenue au cours d'une autre expérience.

3° *Action du nitrate d'urane.* — Lorsqu'on étudie, en lumière infra-rouge, le rein d'un lapin atteint, sans intoxication profonde, par le nitrate d'urane, on constate de curieuses modifications du protoplasma.

Dans ce but, il suffit d'injecter par voie intraveineuse 1 milligramme par kilogramme de nitrate d'urane chez un lapin et de prélever assez vite le rein, *au bout de vingt minutes*. Dans ces conditions, le protoplasma apparaît semé de granulations plus sombres, absolument semblables à celles que l'on observe dans les images de diurèse.

Cette nouvelle constatation nous conduit à une conclusion possible sur la valeur de ces granulations. Ce seraient de véritables plastes. Elles traduisent probablement l'activité fonctionnelle du tube contourné. On sait que les métaux lourds, le mercure, l'urane, etc., etc., déterminent une excitation du tube contourné avec polyurie avant de réaliser sa destruction (Mac Nider). Il se peut donc que les images ainsi obtenues après introduction de nitrate d'urane correspondent à celle qu'on observe dans les étapes initiales de la diurèse.

4° *Diurèse par les solutions hypertoniques.* — Très différentes sont les images réalisées au cours de la diurèse prolongée obtenue par l'injection de solutions hypertoniques.

Les travaux de notre maître, M. le professeur G.-H. Roger, ont révélé que les solutions hypertoniques à 35 % de chlorure de sodium déterminaient, lorsqu'on les injecte par voie intraveineuse, une diurèse considérable.

Nous avons réalisé à plusieurs reprises ces diurèses intenses chez le lapin et nous avons prélevé le rein au bout de quatre heures. Dans ces conditions, on trouve des aspects histologiques qui semblent traduire des altérations du tube contourné. Les coupes deviennent difficiles à fixer, le protoplasma paraît vacuolaire et les granulations semblent disparaître en certains points et s'agminer en d'autres.

Nous ne saurions émettre à ce sujet une opinion définitive, n'ayant pas encore examiné de pièces fixées de façon satisfaisante.

C. *Discussion sur les images du tube contourné en lumière infra-rouge.*

Si nous voulons résumer les constatations de cette revue rapide sur la cytologie, en infra-rouge, du tube contourné dans la série animale, nous constatons que, d'une façon générale, cette nouvelle technique optique ne fait, sur bien des points, que confirmer les

aspects obtenus déjà par de multiples autres techniques. Elle offre cependant l'avantage de réaliser d'un seul coup, avec une seule coloration, d'intéressantes préparations et de permettre des photographies démonstratives à fort grossissement.

Cependant, il est un appareil que révèle cette technique et qu'il nous paraît difficile de superposer à ceux déjà décrits : c'est l'*appareil granuleux*, qui apparaît si richement sur le photogramme en infra-rouge et qui est totalement absent à l'examen visuel de la coupe traitée par la cryptocyanine.

Il est possible, certes, que cette modification du protoplasma provienne du fixateur. Il est bien évident qu'on ne peut guère examiner le tube contourné du mammifère sans coloration, ni coupe, et qu'il est illusoire de croire qu'une dissociation ou une coupe par congélation est susceptible de moins léser le protoplasma qu'une fixation.

Tout ce que nous pouvons remarquer à ce point de vue, c'est que nos fixations ne modifient pas l'aspect des autres constituants cellulaires (bordure en brosse, noyau, séparations intercellulaires), telles qu'elles peuvent apparaître sur l'examen des pièces fraîches.

Doit-on cependant homologuer cet appareil granuleux à l'appareil mitochondrial ? Poser le problème est presque le résoudre, si l'on admet, avec Champy, que « les mitochondries constituent un *caput mortuum* dans lequel s'entassent les productions les plus diverses ». Au surplus, le liquide de Bouin, employé comme fixateur, n'a pas une bonne renommée pour les préparations mitochondriales, quoiqu'on puisse parfois obtenir de bonnes fixations du chondriome avec ce liquide (Turchini, Crétin, etc...).

De plus, nos préparations ont été traitées par le xylol, qui dissout les lipoides entrant dans la constitution des mitochondries. Par conséquent, l'image que nous pourrions en avoir ne constituerait que le squelette albuminoïdique de ces inclusions protoplasmiques.

Malgré ces réserves, nous ne pouvons nous défendre de rapprocher l'appareil granuleux observé dans nos cellules de certaines formations mitochondriales. Nous avons vu, en effet, que ces granulations disparaissent complètement dans les autres segments du rein sans caractère sécrétoire, en particulier dans les tubes droits. D'autre part, elles sont nettement moins nombreuses dans les cellules du segment intermédiaire. Chez les batraciens, elles sont moins importantes dans le quatrième segment du tube urinaire que dans les autres.

Mais surtout, nous insistons sur les modifications de cet appareil au cours des différentes interventions expérimentales, et surtout

sur l'aspect très particulier qu'il revêt au cours de la diurèse ou de l'excitation des fonctions du tube contourné.

Enfin on ne peut pas passer sous silence ses rapports avec les corpuscules basaux de la bordure en brosse. A ce point de vue, qu'il nous soit permis de rapprocher un photogramme en infra-rouge de cellules de la muqueuse intestinale et une de nos préparations de tube contourné, sur le lézard, par exemple. Dans l'une et l'autre de ces cellules, la bordure en brosse et l'appareil granuleux paraissent assez semblables en lumière infra-rouge pour que nous puissions penser à leur homologie possible. Or, dans la cellule intestinale, les granulations photographiées occupent précisément la place de l'appareil mitochondrial. C'est là un argument supplémentaire pour émettre l'hypothèse que le système réticulo-granuleux révélé par les photogrammes en infra-rouge est proche parent de celui que mettent en évidence les techniques mitochondriales.

Quelle interprétation peut-on maintenant donner des images sus-nucléaires que nous avons particulièrement remarquées chez les sélaciens et les téléostéens, mais qu'on peut retrouver dans toute la série animale ? Il s'agit, on s'en souvient, d'une zone plus claire, centrée par un corpuscule opaque aux rayons infra-rouges.

Cet appareil se trouve en général dans la zone apicale de la cellule juste au-dessus du noyau. Mais il peut être parfois remarqué en d'autres endroits de la cellule.

On ne peut s'empêcher, devant ces images, de penser au schéma de la cellule donné par Wilson, et de l'homologuer à un appareil de Golgi centré par le centrosome.

Nous n'avons pas du tout l'intention de reprendre ici la discussion sur la nature et la signification de l'appareil de Golgi, si tant est que « cet appareil » ait une valeur réelle. « Le système vacuolaire d'une cellule, remarque Maurice Parat (1), est susceptible de prendre, avec l'état physiologique de cette cellule, des aspects variés : fin réseau, élément isolé, réseau volumineux, tout aspect correspondant à celui de l'appareil de Golgi et décelable par le rouge neutre d'une part, par les imprégnations métalliques d'autre part. »

A noter que, d'accord avec M. le professeur Guilliermond et son école, Maurice Parat pense que « vacuome et chondriome sont deux éléments morphologiques fondamentaux, mais indépendants de toute cellule animale ou végétale ».

(1) MAURICE PARAT : « Contribution à l'étude morphologique et physiologique du cytoplasme » (*Arch. d'Anatomie microscopique*, t. XXIV, fasc. 2-3, p. 117, Masson, édit., 1928).

Il se pourrait donc qu'on puisse en partie homologuer l'appareil granuleux général de la cellule avec le chondriome et le corpuscule susnucléaire avec le centrosome dans la zone de Golgi. La cellule rénale serait ainsi conforme au schéma qu'en donne Maurice Parat (1).

Bien entendu, nous ne donnons toutes ces interprétations que sous les plus expresses réserves.

La cytologie en lumière infra-rouge constitue une nouvelle méthode optique qui n'en est encore qu'à son début.

Nous sommes intimement convaincus que les problèmes, que nous venons seulement d'effleurer, se résoudront aisément le jour où l'on aura trouvé un *sensibilisateur photographique en infra-rouge susceptible d'être également utilisé comme colorant vital* ; ainsi pourront être complétées *in vivo* les recherches cytologiques photographiques que nous n'avons pu poursuivre que sur des pièces fixées.

Remarquons, pour terminer, que sur toutes nos coupes l'appareil granuleux est uniformément répandu dans toute la cellule. Il n'y a donc absolument aucun argument, d'après ces nouvelles images cytologiques, qui s'oppose à une fonction interne possible du tube contourné. Mais, inversement, rien non plus ne nous montre que ce tube contourné possède seulement une fonction excrétrice. Il est donc intéressant de constater qu'une technique aussi profondément différente, au point de vue chimique et optique, de celles réalisées jusqu'ici et aussi fertile en résultats que la photographie en lumière infra-rouge, ne nous donne à ce sujet aucun détail supplémentaire.

Toutes réserves étant faites sur la *nécessité de reprendre ces expériences « in vivo »*, lorsqu'on aura trouvé un *sensibilisateur en infra-rouge susceptible de servir également à des colorations vitales*, nous devons conclure que, d'après la nouvelle technique optique que nous venons d'exposer, il est impossible, par l'examen cytologique de la cellule du tube contourné normal, d'affirmer ou de nier que le tube contourné soit le siège des fonctions internes du rein.

(1) *Ibid.*, fig. LI, p. 338.

II. — ÉTUDES SUR L'ÉLIMINATION DES COLORANTS OXYDABLES

Les anciennes expériences d'Erlich ont montré que certains organes à oxydation active, tels que le rein, le pancréas et les muscles, sont colorés en bleu lorsqu'on injecte l'animal vivant avec du bleu de méthylène, bien que ce colorant circule dans l'organisme à l'état de leuco-dérivé.

D'autre part, l'expérience historique de Heindenhain (1874) révéla que l'injection d'un colorant, le carmin d'indigo, pouvait servir à étudier l'élimination rénale grâce à la localisation élective de ce colorant au niveau du tube contourné et des branches larges de l'anse de Henle. Par la suite, les deux expériences fondamentales de Ehrlich et Heidenhain furent combinées par toute une série d'auteurs qui étudièrent l'élimination rénale du bleu de méthylène. Or, la grande majorité d'entre eux, au début tout au moins, n'utilisèrent le bleu de méthylène que pour explorer le siège exact de son excrétion, mais ne semblèrent pas s'intéresser particulièrement à son oxydation au niveau du rein.

Cependant, les publications de Ch. Achard et J. Castaigne (1897) sur l'exploration de la perméabilité rénale par le bleu de méthylène attirèrent de nouveau l'attention sur l'oxydation du leuco-dérivé au niveau du rein.

Jules Voisin et G. Hauser (1897), retrouvant dans les urines une certaine quantité de leuco-dérivé susceptible de régénérer le bleu par ébullition en milieu acide, posèrent la question d'une oxydation du colorant au cours de la diurèse. Il restait à vérifier que le bleu circule bien dans le sang à l'état de leuco-dérivé.

Albarran et Léon Bernard (1899) ne réussirent pas à révéler directement le chromogène dans le sérum des animaux injectés avec le bleu, mais démontrèrent son existence dans le sang en injectant le sérum d'un chien ayant reçu du bleu à un animal neuf, et en constatant que les urines de ce dernier devenaient bleues.

Nous avons montré, en 1923, avec M. E. Schulmann, que cette mise en évidence du chromogène dans le sérum posait, en effet, un problème de chimie assez délicat ; mais nous avons été assez heureux pour mettre au point un procédé révélant le bleu en circulation dans le sang et permettant même de le doser.

C'est à J. Castaigne (1900) que revient le mérite d'avoir pour-

suivi les premières expériences systématiques sur l'oxydation du bleu de méthylène au niveau du rein.

Deux hypothèses se présentèrent à son esprit :

1° Ou bien la sécrétion du bleu est effectuée en même temps que son oxydation par les cellules ;

2° Ou bien le leuco-dérivé filtre à travers le glomérule; une partie est résorbée au niveau des tubuli, tandis qu'une autre est simplement oxydée au contact des cellules épithéliales.

Castaigne a proposé de trancher la question par la technique des intoxications électives. Déterminant une néphrite, surtout glomérulaire, par les sels de plomb, il observe que le bleu ne passe pas dans l'urine; au contraire, chez un animal présentant une néphrite mercurielle expérimentale à lésions surtout épithéliales, le bleu est éliminé en assez grande quantité.

A cette époque, on ne connaissait pas l'acidose provoquée par les néphrites hydrargyriques et l'influence du pH sur l'oxydation des colorants au niveau des tubes contournés (René Wolff et L. Justin-Besançon). D'ailleurs, Policard, dans sa thèse de 1903, critique les conclusions de ce travail et objecte déjà que ces néphrites toxiques frappent à la fois les glomérules et les tubuli, ou les glomérules, puis les tubes contournés.

Il n'en reste pas moins que le travail de J. Castaigne mettait bien en évidence la fonction oxydante du rein.

Nous ne désirons pas insister sur les multiples expériences qui ont été poursuivies depuis sur l'élimination rénale de ce colorant oxydable. On en trouvera dans la thèse de Turchini une revue complète. Nous avons hâte de rapporter les expériences si intéressantes de cet auteur.

Turchini, injectant chez le crapaud du bleu de méthylène et sacrifiant les animaux à des temps variables après l'injection du bleu, a pu suivre régulièrement l'élimination de la matière colorante. Il a constaté que le bleu se fixait d'abord dans les espaces intertubulaires; colorant ainsi la membrane propria, puis il teinte les granules et les filaments de la zone basale des cellules des segments à bordure en brosse et des segments en bâtonnets. Peu à peu les grains colorés apparaissent plus rapprochés de la lumière, et seulement en dernier lieu, le colorant arrive au niveau de la bordure en brosse du segment à cuticule striée ou de la membrane apicale du segment à bâtonnets. Turchini tire deux conclusions de ces observations : 1° le colorant est éliminé par les cellules du tube contourné; 2° en même temps, il est oxydé par ces cellules.

La première des constatations, favorable à la théorie de Bowman et à celle de Mayer, Rathery et Schaeffer, nous importe peu du point de vue des fonctions internes du rein.

Ce qui, au contraire, nous apparaît comme capital, c'est que Turchini a montré dans ses belles expériences le siège d'une fonction interne du rein : la fonction oxydante. Précisant, dans d'autres recherches, le siège de cette oxydation à l'intérieur des cellules du tube contourné, Turchini a montré qu'elle se produisait au niveau des mitochondries. Frankenberger, Verne et Poisson ont pu, par le même procédé, colorer le chondriome des cellules rénales. Nous ne suivrons pas Marcel Avel dans les critiques qu'il a faites de ces recherches (critiques d'ailleurs réfutées par M. Parat), puisque, aussi bien, ce qui nous intéresse essentiellement, ce n'est pas de savoir si ce sont les mitochondries ou tel autre constituant du protoplasma qui réalise l'oxydation, mais surtout de connaître si ces fonctions oxydantes du rein se passent au niveau du glomérule ou du tube contourné.

Il faut remarquer, d'ailleurs, que les recherches de E. Fauré-Frémiet, de A. Mayer et G. Schaeffer, ont permis d'attribuer aux mitochondries une fonction oxydante, ce qui plaide en faveur des conclusions de Turchini.

Plus récemment encore, Maurice Parat, dans sa remarquable *Contribution à l'étude morphologique et physiologique du cytoplasme*, a précisé que le bleu de méthylène est réduit par le cytoplasme, mais est le plus souvent régénéré au niveau du vacuome. Il ne colore pas le chondriome. Les recherches sont basées sur des examens pratiqués sur les animaux vivants. Dans les conditions physiologiques normales, en effet, le cytoplasme n'est pas au contact de l'air atmosphérique et toutes les expériences histophysiologiques qui découlent de l'examen de pièces amenées au contact de l'air sont sujettes à caution. La simple exposition à l'air suffit à régénérer le bleu. D'ailleurs, chez les invertébrés, où certaines cellules sont exposées naturellement à l'air, de par leurs fonctions respiratoires (Rémy), le bleu peut colorer le chondriome. Pour M. Parat, donc, le protoplasme est réducteur dans son ensemble, le chondriome l'est également, alors que le vacuome est oxydant.

Mais, plus encore que les descriptions morphologiques sur le siège exact de l'oxydoréduction du bleu dans la cellule du tube contourné, les conditions physico-chimiques de cette réaction nous semblent intéressantes.

La notion de rH, introduite en chimie physiologique par Clark et appliquée aussitôt à l'histologie par J. et D. Needham, Wurmser

et Rapkine, Rémy, Matilda Brooks, M. Parat, etc., a permis de mesurer exactement les oxydoréductions intracellulaires.

On sait que le rH est le logarithme de l'inverse de la pression d'hydrogène hypothétique, qui serait théoriquement en équilibre avec un système d'oxydoréduction donné.

Deux facteurs dominent ce potentiel d'oxydoréduction au niveau des cellules : le pH et l'oxygène moléculaire du milieu.

Or, nous avons eu l'occasion de montrer l'importance de ces deux facteurs dans les phénomènes d'oxydoréduction au niveau du rein.

En collaboration avec M. René Wolff, nous avons montré la relation étroite qui relie le pH des urines recueillies dans la vessie et l'oxydoréduction du bleu de méthylène. Nous avons montré que l'abaissement du pH urinaire entraînait une augmentation de l'oxydation du bleu et que l'élévation de ce pH pouvait amener l'élimination du colorant seulement à l'état de leuco-dérivé. Nous avons rapporté des résultats semblables en ce qui concerne la thionine, le bleu de toluidine et, en général, les colorants ayant le même rH que le bleu de méthylène. Par contre, on n'observe pas le même phénomène avec le rouge neutre, dont le pH est beaucoup plus bas. Nos recherches confirment donc celles, effectuées *in vitro*, par Aubel, Aubertin et Mauriac, et montrent l'influence capitale du pH dans les phénomènes d'oxydoréduction rénale.

Quant à l'influence de la tension de l'oxygène moléculaire du milieu, nous l'avons mise en évidence dans l'expérience rapportée dans ce travail, poursuivie sur des fragments de rein *in vitro*. Nous montrons que la réduction du bleu est d'autant plus rapide, pour un même pH, que le milieu est plus pauvre en oxygène. Maurice Parat a, sur l'animal vivant, fait une observation assez semblable. Du bleu de méthylène réduit est injecté, en atmosphère d'azote et sur l'animal vivant, dans les vacuoles des cellules chordoïdes de spirographes : il reste réduit. Remises en atmosphère normale, les vacuoles ayant reçu du bleu de méthylène se recolorent.

Cet ensemble de recherches nous amène donc aux conclusions suivantes :

1° Les phénomènes d'oxydoréduction du rein, qui constituent une fonction interne de cet organe, ont leur siège dans les cellules du tube contourné;

2° Le chondriome (Turchini) ou le vacuome (Parat) ont un rôle capital dans ce processus, qui dépend en grande partie des conditions d'oxygénation ou d'acidité ionique (L. Justin-Besançon et René Wolff) du milieu.

III. — RECHERCHES CONCERNANT L'INFLUENCE DU PH SUR LA CYTOLOGIE DU TUBE CONTOURNÉ

Les recherches que nous avons poursuivies, en collaboration avec M. Henri Bénard, nous ont amené à considérer l'abaissement du pH comme étant le facteur essentiel de la production de l'ammoniaque.

Nous aurons même l'occasion, en examinant l'ensemble des fonctions internes du rein, d'émettre l'hypothèse que les variations de la concentration en ions H du plasma constituent un des facteurs essentiels des élaborations intérieures de cette glande.

Il était donc indiqué que nous recherchions si l'abaissement subit du pH était de nature à modifier d'une façon particulière la structure du tube contourné. C'est en effet l'acidose rapide qu'il était nécessaire d'étudier avant tout, une acidose prolongée pouvant créer des altérations rénales profondes, telles qu'on en voit, par exemple, dans le coma diabétique ou les néphrites par les métaux lourds. En réalisant, au contraire, une acidose rapide, nous nous proposons seulement de vérifier si le rein réagissait à cette variation dans la concentration en ions H par une modification quelconque de sa structure.

Nous ne nous dissimulons pas les critiques qu'on peut adresser à des expériences de cette sorte. L'acidose brutale constitue un phénomène exceptionnel et les modifications histologiques qu'elle peut déterminer ne peuvent pas conduire à des déductions physiologiques, sans faire suivre celles-ci de réserves expresses. D'autre part, une acidose intense peut également modifier la diurèse. Cependant, à cette dernière objection, on pourrait répondre que si les images observées différaient complètement de celles que réalise la diurèse ou l'anurie, on pourrait, à juste titre, les mettre sur le compte de l'intoxication acide.

On objectera encore qu'au cours d'une intoxication acide passagère le rein ne produit pas de grandes quantités d'ammoniaque; mais nous savons, pour reprendre la comparaison avec la fonction excrétrice, que des modifications histologiques du tube contourné, au cours de l'élimination de l'eau et des électrolytes, ont été révélées par Lamy, Mayer et Rathery bien avant que la diurèse n'ait atteint un taux considérable.

Nos recherches ont été poursuivies dans deux directions différentes :

1° Nous avons étudié les modifications produites dans le rein par l'abaissement du pH *in vivo*;

2° Nous avons recherché *in vitro* l'influence du pH sur la structure des cellules du tube contourné.

1° *Recherches sur l'influence de l'abaissement du pH « in vivo » sur les cellules du tube contourné* (technique en infra-rouge, en collaboration avec MM. Ivan Bertrand et E. Hadzigeorgiou).

Nous avons réalisé une acidose rapide chez des lapins par introduction d'acide chlorhydrique. L'acidose chlorhydrique avait été déjà employée par M. le professeur Desgrez et ses collaborateurs, qui avaient constaté que l'injection prolongée d'acide chlorhydrique déterminait des troubles profonds du métabolisme.

L'injection rapide d'acide chlorhydrique a été étudiée, du point de vue de l'abaissement du pH, par Auguste Lumière et Marcel Sors. Ces auteurs se sont servis de solutions d'acide chlorhydrique à 0,35 %, solution qu'ils introduisent dans la circulation veineuse du cobaye. Après en avoir administré 5 centimètres cubes, ils constatent au bout de cinq minutes que le pH est tombé à 5,6; au bout d'un quart d'heure, il est encore à 5,8, après une demi-heure, il est encore à 6,7, et à la troisième heure il est encore de 6,8 et il ne revient à la normale qu'au bout de vingt-quatre heures environ.

Dans nos recherches, nous avons expérimenté sur le lapin; la solution chlorhydrique employée a été celle utilisée par A. Lumière et Marcel Sors. Elle a été introduite par voie intraveineuse à raison de 2 centimètres cubes à la minute. Nous avons injecté de 30 à 60 centimètres cubes.

L'injection a été arrêtée au moment où le lapin présentait des crampes musculaires et des contractures indiquant une intoxication grave. Le rein est immédiatement prélevé et fixé dans le liquide de Bouin. Les pièces sont imprégnées à la cryptocyanine et photographiées en lumière infra-rouge.

Dans tous les cas, nous avons constaté une modification curieuse, appréciable seulement en lumière infra-rouge. C'est l'aspect homogène et obscur des noyaux des cellules du tube contourné.

Nous n'insistons pas sur tous les détails des photographies que nous présentons : les aspects du protoplasme, en certains points, peuvent être le fait du fixateur. Par contre, toutes nos expériences sont concordantes sur la lésion des noyaux. Ceux-ci deviennent,

en grand nombre, opaques aux rayons infra-rouges. La persistance de noyaux apparemment normaux en différents points de la préparation montre que cet aspect n'est pas dû à la surexposition photographique, mais à une modification particulière des constituants nucléaires.

Cet aspect est d'autant plus intéressant qu'on n'observe pas, par ailleurs, d'opacité particulière du protoplasma.

Fait à noter également, ces modifications de l'opacité nucléaire ne s'observent pas, comme nous allons le voir, dans les expériences *in vitro*.

Nous nous bornons à signaler ces résultats et à reproduire les photographies de nos coupes, sans vouloir en tirer des déductions définitives.

Nous répétons que l'acidose ainsi provoquée constitue une méthode brutale, et qu'au surplus l'idée que l'acidose provoquée doit révéler dans le tube contourné des images en rapport avec la production de l'ammoniaque ou de tout autre sécrétion rénale compensatrice de l'abaissement du pH n'est encore qu'une hypothèse.

Que la cellule rénale soit particulièrement sensible à l'abaissement du pH, c'est cependant un fait expérimental que nous avons vérifié par nos études *in vitro*.

2° *Recherches sur l'histologie du tube contourné dans l'acidose « in vitro »*. — Les recherches de F. Rathery et J. Castaigne ont révélé l'extraordinaire sensibilité de la cellule du tube contourné aux variations de la concentration moléculaire du milieu. Ces auteurs ont expérimenté *in vitro* l'action du chlorure de sodium à différentes concentrations sur la cellule rénale. Ils ont immergé des cubes de tissu rénal de même dimension dans des solutions de NaCl correspondant aux points cryoscopiques $\Delta = 1^{\circ}08$; — $0^{\circ}89$; — $0^{\circ}20$. Tous ces fragments étaient ensuite inclus, puis colorés; tous étaient altérés.

A la suite d'expériences multiples, ils sont arrivés à constater qu'une solution ayant un $\Delta = 0^{\circ}78$ et contenant à peu près 12 gr. 5 de NaCl par litre conservait son aspect normal aux cellules du tube contourné du fragment rénal qui y était immergé.

Malgré les objections de Policard, qui, remarque F. Rathery, ne s'est pas placé dans les mêmes conditions, ces auteurs ont pu préconiser l'emploi de ce liquide « réno-conservateur » pour la conduite de certaines expériences.

Il nous a paru intéressant de reprendre, en collaboration avec M. Ivan Bertrand et M. Hadzigeorgiou, les expériences de F. Rathery et J. Castaigne, en étudiant non seulement la concentration moléculaire du liquide, mais également la concentration en ions H.

M. René Wolff nous a préparé deux solutions-tampon de phosphates ayant la même concentration moléculaire que des solutions de chlorure de sodium à 12 gr. 5 ‰. Nous avons vérifié ces solutions, elles avaient bien un $\Delta = -0.78$.

Mais, dans ces solutions, la proportion de phosphate monosodique et bipotassique était telle que l'une d'elles avait un pH de 7,3 et l'autre de 6,3.

Nous avons placé 20 centimètres cubes de chacune de ces solutions à l'étuve à 38° et nous y avons immergé un cube de reins de même dimension prélevé sur un lapin vivant. Au bout d'une demi-heure, nous avons retiré ce fragment et nous l'avons fixé dans le liquide de Bouin. Puis, après inclusion, nous avons photographié les coupes en lumière infra-rouge.

Les résultats de l'examen de la pièce conservée dans un liquide de $\Delta = -0.78$ et pH 7.3 confirment intégralement les expériences de MM. F. Rathery et J. Castaigne.

On ne peut déceler, dans les cellules du tube contourné ayant ainsi séjourné dans le liquide rénoconservateur, aucune modification appréciable en lumière infra-rouge. Les cellules ont conservé leurs dimensions normales, le protoplasma n'est pas vucolaire. La bordure en brosse est assez nette.

Par contre, sur la pièce ayant séjourné dans un liquide de même concentration moléculaire, mais ayant une acidité plus grande, on constate des altérations rénales marquées. Certaines cellules sont gonflées et font saillie dans la lumière du tube contourné. Leur protoplasma est semé de grosses vacuoles et on voit s'orienter par endroits, très nettement, les granulations en gros filaments orientés dans l'axe de la cellule, comme dans les cellules présentant des altérations cadavériques.

Aussi, nous considérons, malgré les réserves que l'on doit faire sur ces recherches *in vitro*, que ces expériences mettent en évidence d'une façon très nette la sensibilité du protoplasma du tube contourné à l'élévation de l'acidité ionique.

IV. — RECHERCHES SUR LE REIN PERFUSÉ

Nous renvoyons à un autre chapitre de ce travail pour l'exposé des expériences que nous avons poursuivies, avec M. le professeur G.-H. Roger et M. Henri Bénard, sur le retentissement d'une fonction interne du rein sur sa fonction excrétrice.

Dans ce but, nous avons utilisé la perfusion du rein.

Nous montrons que le saccharose est dédoublé par le rein de chien et que le glucose produit détermine la diurèse du rein isolé. Nous présentons, en même temps que l'exposé de cette expérience, les images histologiques qui résultent de cette diurèse, conséquence directe d'une fonction interne du rein.

Nous pensons que l'utilisation de méthodes correctes de perfusion permettraient de poursuivre d'autres recherches intéressantes sur les images histologiques des fonctions internes du rein.

V. — RECHERCHES SUR LA CULTURE DU TISSU RÉNAL

Les méthodes modernes de culture de tissu *in vitro* pourraient sans doute servir à l'étude des fonctions internes du rein.

A notre connaissance, le seul essai poursuivi dans ce sens est celui de Holmes, Barbara Elisabeth et Elsie Watcham.

Ces auteurs ont cultivé des fragments de rein dans un milieu composé d'une solution de Ringer additionnée d'extrait embryonnaire. Ils ont constaté que ces fragments de reins en survie produisent de l'ammoniaque et de l'urée.

Il est bien difficile de tirer dès maintenant des conclusions de cette expérience unique, car, ainsi que le remarquent ces auteurs, d'autres tissus, et en particulier le tissu cérébral des mammifères, sont également susceptibles de produire des substances azotées de déchets.

III. — DONNÉES FOURNIES PAR LA PHYSIOLOGIE COMPARÉE

Dans ce court chapitre, nous réunirons trois groupes de recherches :

- a) les études sur les reins aglomérulaires ;
- b) les recherches sur l'action diastasique comparée du rein embryonnaire et adulte ;
- c) les études sur l'action enzymatique comparée du rein de quelques mammifères.

a) *Recherches sur le rein aglomérulaire.* — Les physiologistes ont attiré l'attention sur un groupe de poissons fort intéressants : les lophobranches, dont les reins dépourvus de glomérule sont seulement formés de tubes contournés.

Les récentes recherches de M. le professeur agrégé J. Verne ont montré de plus que, chez les lophobranches, la vascularisation de ces reins aglomérulaires était purement veineuse et que, d'autre part, le tissu interstitiel, particulièrement développé, montrait d'importants amas lymphoïdes.

Il n'est pas sans intérêt de remarquer que de tels reins peuvent posséder des fonctions internes importantes, telles que l'oxydo-réduction des matières colorantes. C'est là un argument qui montre bien que cette fonction interne du rein s'effectue au niveau des tubes contournés.

Nous avons eu l'occasion, grâce à l'obligeance de notre collègue M. J. Millot, d'étudier la cytologie des tubes contournés de reins de syngnathes en lumière infra-rouge.

Sur la préparation que nous reproduisons, on constate que l'image du tube contourné de ces reins aglomérulaires, en lumière infra-rouge, ne se différencie en rien de celle des reins possédant des glomérules.

Là encore, la simple image histologique, à défaut d'étude expérimentale, ne nous apporte point d'intéressantes précisions.

b) *L'action diastasique comparée du rein embryonnaire et adulte.* — Nous avons exposé, en étudiant les enzymes du rein, la différence qui sépare les reins du fœtus de ceux de l'animal adulte chez le chien. Nous n'avons pu mettre en évidence aucun pouvoir inversif sur le saccharose dans le rein de fœtus, alors que celui de l'animal adulte hydrolyse ce dissaccharide.

c) *Action enzymatique comparée du rein de quelques mammifères.* — Enfin, qu'il nous suffise de rappeler ici que, dans nos recherches sur l'invertase rénale, nous avons pu remarquer la différence qui existe entre le rein du chien et celui du lapin. Seule la glande rénale du chien est susceptible d'hydrolyser le saccharose, celle du lapin ne possédant aucun pouvoir inversif.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES SUR LES MÉTHODES D'ÉTUDE DES FONCTIONS INTERNES DU REIN

Nous nous sommes longuement étendu sur les méthodes d'étude des fonctions internes du rein. C'est volontairement que nous leur avons consacré de nombreux chapitres. Pour les avoir abordées à peu près toutes, nous nous sommes rendu compte des difficultés inhérentes à chacune d'elles et de leurs causes d'erreur.

Qu'il nous soit donc permis de formuler dès maintenant des conclusions générales à leur sujet.

C'est aux méthodes physiologiques directes que nous accordons la plus grande confiance.

Les résultats fournis par l'étude comparative du sang de l'artère et de celui de la veine rénale apportent des résultats d'une précision indiscutable sur le fonctionnement d'une glande dont le jeu physiologique normal est respecté.

De même, nous pensons que la perfusion du rein constitue une bonne méthode d'étude des fonctions internes de cet organe, mais à la condition qu'elle soit effectuée avec une technique physiologique rigoureuse, chaque expérience étant contrôlée par l'étude de la fonction excrétrice et par un examen histologique.

L'examen comparatif du sang et de l'urine constitue une bonne méthode d'étude des fonctions internes. Les résultats qu'elle fournit dépendent essentiellement de la précision des techniques chimiques employées, ce qui, en pratique, limite souvent son emploi. Elle mérite d'être complétée par d'autres techniques, comme l'ont montré les recherches sur la synthèse de l'acide hippurique (Snapper), sur l'ammonio-formation rénale (Nash et Bénédicte) et sur l'oxydo-réduction de certains colorants (L. Justin-Besançon et René Wolff).

Parmi les méthodes indirectes, il n'en est pas une seule dont les résultats puissent être acceptés sans réserves. Presque toutes, par contre, peuvent être utilisées dans le but de déceler certains phénomènes, quitte à en vérifier ultérieurement l'existence par des méthodes physiologiques directes.

En principe, toute méthode indirecte qui lèse la fonction excrétrice apporte dans le métabolisme général des modifications telles

que les résultats de l'examen chimique des humeurs deviennent très difficiles à interpréter. C'est pourquoi l'anastomose urétéro-veineuse, la ligature des uretères, la néphrectomie, la destruction élective des éléments du rein constituent des méthodes qui comportent, dans leur principe même, des causes d'erreur formidables.

Quant aux expériences poursuivies à l'aide de tissu rénal *in vitro*, d'extraits de rein, d'enzymes rénaux, d'autolysats de la glande rénale, elles sont intéressantes à titre de premier essai, de recherches préliminaires, et doivent toujours être complétées par des investigations plus physiologiques.

Les méthodes histophysiologiques n'ont pas fourni encore sur les fonctions internes du rein tous les renseignements qu'on peut sans doute leur demander. Il est cependant incontestable que, pour l'une des fonctions internes tout au moins (l'oxydoréduction de certains colorants), ces méthodes ont apporté des résultats de valeur.

Quant aux données de la physiologie comparée, elles ont surtout le mérite de nous rappeler qu'en matière d'élaborations intérieures, il ne faut jamais généraliser à tous les animaux les résultats obtenus en expérimentant sur une espèce.

Au moment où nous allons exposer les principales fonctions internes du rein, il était important de faire cette rapide revue critique des méthodes employées, car nous pourrions ainsi mieux apprécier à leur juste valeur les données physiologiques fournies par les différents expérimentateurs.

IV

LES PRINCIPALES FONCTIONS INTERNES DU REIN

I. — FORMATION DE L'AMMONIAQUE PAR LE REIN

HISTORIQUE

En octobre 1921, Thomas-P. Nash, jr. et Stanley-R. Benedict publièrent un mémoire d'une importance capitale. La conclusion de ce travail, c'est que l'ammoniaque urinaire est en majeure partie formée par le rein.

La précision des dosages de ces auteurs, l'abondance de leurs arguments, la critique sensée qu'ils faisaient des expériences classiques, eurent vite fait de convaincre les physiologistes du monde entier.

Depuis lors, nombre d'auteurs se sont occupés de la question.

Il n'est pas sans intérêt de montrer que, *par cinq voies différentes, les physiologistes sont arrivés à soupçonner le rôle essentiel du rein dans l'ammonio-formation.*

1) Voici d'abord le calcul de Nash et Benedict : si la circulation rénale est de 150 centimètres cubes de sang par minute pour 100 grammes de tissu rénal, il doit passer 648 litres de sang par vingt-quatre heures dans les 300 grammes de tissu rénal total. Si l'on admet que ce sang contient même 1 milligramme par litre d'azote ammoniacal, et, dans l'hypothèse, difficilement admissible, que toute cette ammoniaque passe *entièrement* dans l'urine, on trouve que la quantité urinaire d'azote ammoniacal par vingt-quatre heures doit être de 0 gr. 648. Si cette quantité approche d'assez près celle qu'on trouve effectivement, il ne faut pas oublier que le calcul ci-dessus

exposé admet un taux d'ammoniaque manifestement trop élevé pour le sang artériel et un travail d'élimination rénale total, inconnu jusqu'ici pour toute autre substance.

2) Ambard raisonne d'une autre façon. Il remarque que, l'ammoniaque étant une substance sans seuil, on doit pouvoir calculer l'ammoniémie en connaissant la constante sécrétoire et l'ammoniaque urinaire. Or, les chiffres obtenus par ce calcul sont beaucoup plus élevés que ceux que révèle l'analyse chimique du sang. De plus, Ambard fait remarquer qu'il y a de grandes divergences entre l'ammoniaque du sang et l'ammoniaque urinaire, puisque NH_3 ne varie presque jamais dans le sang et varie beaucoup dans l'urine : fait anormal, puisque l'ammoniaque est une substance sans seuil et qu'il devrait y avoir un rapport constant entre l'ammoniaque sanguine et l'ammoniaque urinaire.

3) Russel, raisonnant en pathologiste, constate qu'il n'y a pas d'élévation de l'ammoniémie au cours des néphrites chroniques ; or, si l'ammoniaque urinaire provient du sang, il devrait y avoir au niveau du rein rétention d'ammoniaque, comme il y a rétention d'urée, et son élévation dans le sang devrait être en rapport avec l'azotémie. De plus, au cours de l'acidose, même si l'on admet que l'ammoniémie s'élève légèrement (ce qui est d'ailleurs inexact), l'ammoniaque, en tous cas, n'augmente pas dans le sang en proportion de ce qu'elle augmente dans l'urine.

4) Marshall, de son côté, discutant l'hypothèse de Cushny sur le mécanisme de la diurèse (hypothèse d'après laquelle tous les éléments de l'urine filtreraient au niveau du glomérule et seraient partiellement résorbés au niveau du tube contourné), constate que l'ammoniaque filtrant au niveau des glomérules à un taux ne dépassant pas 1 milligramme par litre, devrait être à peine concentrée au niveau des tubules, alors que les autres éléments de l'urine le sont bien davantage. On est donc amené à abandonner soit la théorie de Cushny, soit la formation de l'ammoniaque au niveau du rein. Ainsi, avant même qu'on ait démontré directement la formation de l'ammoniaque par le rein, les physiologistes viennent, par quatre voies différentes, battre en brèche les théories classiques sur la formation de l'ammoniaque urinaire.

5) Enfin, Nash et Benedict, dès leur premier mémoire, apportaient un autre raisonnement en faveur de l'ammonio-formation rénale. « Si, remarquent-ils, l'ammoniaque est bien formée par le rein, l'acidose doit se produire :

« 1° par un afflux des radicaux acides dépassant le pouvoir d'élimination ou de production d'ammoniaque par le rein : c'est ce qu'on voit, en effet, dans le diabète ;

« 2° par un affaiblissement du pouvoir éliminateur du rein ou de son pouvoir d'ammonio-formation : c'est bien ce qui se passe dans les néphrites. »

Par la suite, cependant, de rares critiques ont été faites aux travaux initiaux de Nash et Bénédict.

Il en est venu de deux côtés différents. D'une part, certains biochimistes, discutant sur le taux de l'ammoniémie normale, ont affirmé que l'ammoniaque urinaire ne peut provenir que du rein, pour cette seule raison qu'il n'en existe pas trace dans le sang (Fontès et Yovanovitch ; d'autre part, des physiologistes ont admis que, si le taux de l'ammoniaque dans le sang ne s'élève pas après néphrectomie, ou pouvait l'expliquer par d'autres facteurs, malgré la suppression de l'émonctoire rénal, l'ammoniaque pouvant être rejetée par les vomissements (Bliss).

Si les critiques de Bliss semblent vraiment peu fondées, celles de Fontès et Yovanovitch gardent, au point de vue chimique, une valeur certaine. Mais, *du point de vue physiologique*, comme nous aurons l'occasion de le voir, il importe peu qu'il n'y ait dans le sang que des fractions de milligramme par litre d'azote ammoniacale ou qu'il n'y en ait pas du tout. Dans les deux cas, on est amené à admettre l'existence d'une ammonio-formation rénale.

La question du taux de l'ammoniaque dans le sang constitue un des points essentiels de la question qui nous intéresse ici. C'est donc par une étude de l'ammoniémie et de ses variations que nous allons commencer notre exposé. Puis nous comparerons l'ammoniémie au taux de l'ammoniaque dans l'urine et à ses fluctuations physiologiques.

Nous nous préoccupons ensuite de la démonstration directe de l'ammonio-formation rénale.

Nous chercherons encore à partir de quelle substance le rein forme de l'ammoniaque.

Nous comparerons l'ammonio-formation rénale aux processus généraux de production de l'ammoniaque dans les divers tissus et chez les différentes espèces animales.

Enfin nous tenterons d'élucider sous quelle influence se fait cette synthèse.

II. — L'AMMONIÉMIE

ET SES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

1. — HISTORIQUE

Dans le mémoire original de Nash et Bénédict, on trouve une critique très complète des conceptions classiques sur l'ammoniémie.

Rappelons seulement que cette conception datait, essentiellement, des travaux de Nencki, Pawlow et Zaleski.

En 1896, Nencki et Zaleski, utilisant le procédé de distillation dans le vide proposé par Boussingault et utilisé par Wurster, employèrent l'eau de chaux pour déplacer l'ammoniaque du sang. Leur distillation à basse pression, à 35°, durait trois heures. Il trouvèrent 14 à 28 milligrammes par litre dans le sang artériel, 52 milligrammes dans le sang de la veine porte, et 19 milligrammes dans le sang de la veine hépatique.

Ces quantités énormes d'ammoniaque permirent d'expliquer les expériences de Minkowski, de von Schröder et de l'école de Pawlow sur l'uréo-poïèse hépatique et les effets toxiques de la fistule d'Eck. Nous n'insistons pas sur ces expériences qui ne se rapportent pas directement à notre sujet.

Par la suite, tenant compte des critiques de Biedl et Wintenbergl, Nencki et Zaleski modifièrent leur méthode première et ne trouvèrent plus que 3 mgr. 5 d'ammoniaque par litre de sang artériel.

En 1902, Folin reprit l'idée émise par Boussingault, de déplacer l'ammoniaque par aération, en présence d'un mélange de carbonate de soude et de chlorure de sodium. Il trouva par cette méthode 5 à 6 milligrammes d'ammoniaque par litre de sang.

Les auteurs qui, par la suite, s'occupèrent de l'ammoniémie (Wolf et Marriott, Carlson et Jacobson, Hopkins et Denis, Medwedew) trouvèrent des chiffres à peu près semblables.

Une étape capitale, dans la question, est marquée par le mémoire de Folin et Denis (1912).

En se servant de quantités moindres de sang, en raccourcissant la durée des dosages, en dosant l'ammoniaque par nesslerisation,

ils ne trouvent plus dans le sang carotidien que 0 mgr. 3 à 0 mgr. 8 d'azote ammoniacal par litre.

Par ailleurs, de nombreux auteurs ne réussirent pas à opérer dans des conditions aussi excellentes. Aussi Matthews et Miller, Rohde, Gettler et Baker, Henriques et Christiansen, Gad-Andersen, enfin P. Carnot, P. Girard et M^{me} S. Moissonnier, dans leurs beaux travaux, trouvèrent des chiffres nettement plus élevés. M^{me} S. Moissonnier, dans sa thèse, trouve une ammoniémie de 5 à 15 milligrammes par litre.

Le seul auteur qui par la suite réussit, par une technique d'ailleurs très originale, à confirmer les chiffres de Folin et Denis, fut Barnett, qui constata que le sang ne renferme pas plus de 0 mgr. 5 d'ammoniaque par litre et que certains échantillons n'en contiennent peut-être pas du tout.

En somme, les mémoires de Folin et Denis et de Barnett mettaient pour la première fois en évidence ce fait fondamental qu'il n'y a dans le sang circulant que des quantités infimes d'ammoniaque.

Nash et Bénédict opérant rapidement, à basse température, trouvèrent dans le sang artériel des quantités d'ammoniaque de l'ordre de 0 mgr. 88 par litre pour le sang artériel, et 0 mgr. 85 pour le sang de la veine cave.

Depuis les publications de Nash et Bénédict, nombre d'auteurs ont perfectionné encore les procédés de dosage de l'ammoniaque dans le sang.

Parnas et ses élèves, dont les beaux travaux nous ont tant appris sur l'ammoniémie, trouvent par litre, dans le sang humain, 0 mgr. 11 à 0 mgr. 32 d'azote ammoniacal, et en moyenne 0 mgr. 25, chiffres encore plus faibles que ceux de Nash et Bénédict.

Enfin, Fontès et Yovanovitch, faisant une critique très serrée des procédés de dosage dans le sang, et proposant une technique excellente, arrivèrent à cette conclusion extrême que le sang circulant ne renferme pas de sels ammoniacaux.

2. — DISCUSSION DES TECHNIQUES CHIMIQUES

Nous n'insisterons pas sur les petits détails de technique, dont on trouvera l'exposé dans les mémoires récents de Yovanovitch, Fontès et Yovanovitch, Parnas et Heller.

Voici les principes généraux des méthodes de dosage de l'ammoniaque dans le sang :

a) PRÉLÈVEMENT DU SANG.

Le sang doit être prélevé rapidement. On évitera les garrots qui produisent de la stase sanguine, et surtout on laissera s'écouler aussi peu de temps que possible entre le moment où le sang sort des vaisseaux et celui où on l'amène à un état tel que l'autolyse ne puisse plus s'y produire. C'est là, en effet, un point capital : aussitôt que le sang est issu des vaisseaux, de l'ammoniaque a tendance à s'y former, et cela en quantités d'autant plus grandes que le moment où l'on distille le sang est plus éloigné de celui où on l'a recueilli; il importe donc au plus vite d'arrêter cette autolyse. Or, les recherches de Parnas ont montré que la formation de l'ammoniaque dans le sang *in vitro* était totalement entravée lorsqu'on amène le pH aux environs de 9,2. On peut donc recueillir le sang directement dans la solution-tampon qui amène son pH à 9,2 ou, si l'on veut en mesurer la quantité à la pipette, il convient d'effectuer l'opération très rapidement. On utilisera, dans ce cas, un anticoagulant qui ne contient pas trace d'ammoniaque au réactif de Nessler. Celui qui, à ce point de vue, semble le meilleur est l'oxalate de lithium.

b) DÉPLACEMENT DE L'AMMONIAQUE.

Il faut que l'agent alcalin qui dégage l'ammoniaque de ses combinaisons ne soit pas trop énergique. Autrement, il produirait artificiellement de l'ammoniaque par hydrolyse des composés azotés du sang. En fait, il suffit d'amener le sang à pH 9,2 pour que, dans certaines conditions de température et de pression, tout l'ammoniaque puisse se dégager.

Pour éviter toute hydrolyse, la distillation de l'ammoniaque doit se faire à basse température et, lorsqu'on emploie un courant de vapeur d'eau, il convient d'opérer sous une pression très réduite, afin de ne pas échauffer le mélange de sang alcalinisé qu'on veut distiller.

Inutile d'ajouter que l'appareil de condensation devra être choisi de façon telle qu'il ne cède lui-même aucune trace d'alcalin; c'est pourquoi on se sert en général de serpentins d'argent ou de tubes de silice.

C'est en s'inspirant de ces principes que Parnas et Haller ont mis au point la technique de dosage de l'ammoniaque dans le sang.

M. Fl. Nepveux, dans le laboratoire de M. le professeur Marcel Labbé, a repris cette technique et monté les appareils dont nous nous sommes servi en collaboration avec M. Hejda (de Prague).

3. — TECHNIQUE ET RÉSULTATS PERSONNELS

(Marcel Labbé, Fl. Nepveux, L. Justin-Besançon et Hejda)

A. — PRÉLÈVEMENT DU SANG.

On recueille le sang en petite quantité et très rapidement sur de l'oxalate de lithium purifié; sans perdre de temps, on en mesure 5 centimètres cubes, que l'on mélange aussitôt à une quantité égale de solution alcaline (1), placée à l'avance dans un tube, sous huile de paraffine.

Le sang étant ainsi stabilisé, on peut tranquillement préparer sa distillation.

B. — APPAREIL DE DISTILLATION.

Celle-ci s'effectue dans l'appareil dont nous reproduisons la photographie et le schéma.

Construit entièrement en pyrex, il se compose essentiellement d'un matras A, au fond duquel vient plonger un tube B, qui sert à la fois à l'introduction du sang (à l'aide de l'entonnoir C) et de la vapeur (qui entre par le robinet à trois voies D).

Cette vapeur provient d'un vaste ballon en pyrex où l'on a mis de l'eau distillée, additionnée d'acide sulfurique pour retenir les traces d'ammoniaque qui peuvent s'y trouver.

La vapeur se détend en partie, dans la boule placée sous le robinet à trois voies; cette boule comporte à sa partie inférieure un tuyau de caoutchouc qui plonge dans une éprouvette d'eau et fait soupape lorsque la pression de la vapeur à l'intérieur de la boule est trop forte.

Le robinet à trois voies laisse également s'échapper une partie de la vapeur, si bien que celle-ci entre dans l'appareil en quantité minime et d'ailleurs constamment réglable par le robinet à trois voies D.

(1) Préparation de la solution alcaline :

Acide borique.....	12 gr. 404
Solution normale de soude.....	100 cc.
Eau distillée pour 1 litre.....	Q. S.

qu'on conserve sous huile de paraffine.

La solution alcaline employée a pour formule :

Solution-mère	250 cc.
Solution de soude décimale.....	100 cc.

à maintenir sous huile de paraffine.

Fonctions internes du rein.

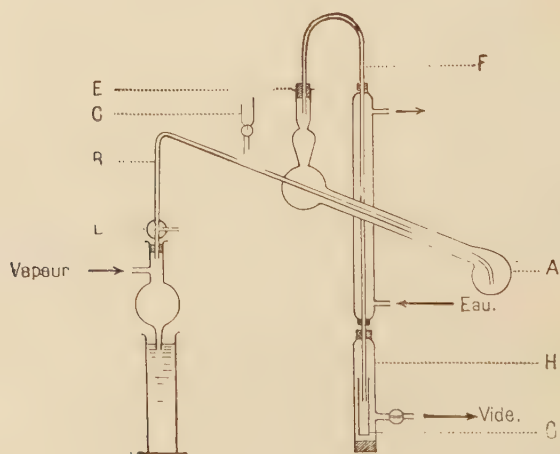
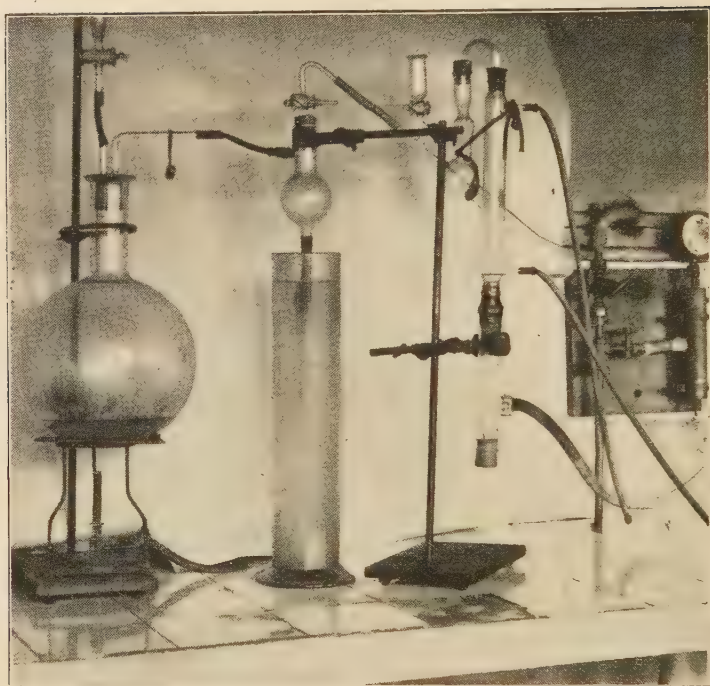


Schéma et figure de l'appareil.

Le barbotage se fait dans le sang alcalinisé, placé au fond du matras, et l'ammoniaque entraînée se dégage par l'orifice *E*, et vient se condenser dans le tube en quartz *F*, entouré d'un manchon réfrigérant.

Elle se rassemble dans un godet *G*, garni d'une solution chlorhydrique titrée et placée dans la manche à vide *H*. Le vide est, en effet, entretenu dans l'appareil à l'aide de la trompe à eau qu'on voit sur la photographie.

C. MANIPULATION DE L'APPAREIL.

On place dans l'entonnoir *C* de l'appareil, 4 centimètres cubes du mélange de sang et de solution alcaline, ce qui correspond à 2 centimètres cubes de sang. On verse dessus 3 à 4 centimètres cubes d'huile de paraffine.

Ayant fermé le robinet *D*, on établit dans l'appareil un vide progressif; on ouvre doucement le robinet de l'entonnoir *C*, et le sang pénètre jusqu'au fond du matras. Avec le sang pénètrent également 1 ou 2 centimètres cubes d'huile de paraffine qui achèvent de nettoyer le tube et qui auront également pour rôle d'empêcher la formation de mousse trop abondante pendant le barbotage de la vapeur dans le sang.

On admet alors progressivement la vapeur dans l'appareil en tournant le robinet *D*. Pendant tout le cours de l'opération, en tenant ce robinet en main, on règle la quantité de vapeur de façon que la température ne s'élève à aucun moment au-dessus de 30° dans le matras et de manière à recueillir 3 à 4 centimètres cubes d'eau de distillation dans un délai n'excédant pas dix minutes.

Pour opérer dans de telles conditions, il est indispensable de posséder une excellente trompe à eau qui maintienne constamment un vide d'environ 75 centimètres.

Dans le godet *G*, qui recueille le produit de distillation, on a placé 1 centimètre cube d'une solution d'acide chlorhydrique N/3.500.

Le dosage se fait en retour à l'aide d'une solution de soude de même normalité.

La préparation de ces solutions titrées, extrêmement diluées, exige des précautions particulières. On veillera à ce que l'eau employée à leur préparation ne contienne pas trace d'ammoniaque; on vérifiera, en se servant de micro-burettes, que les deux solutions se correspondent exactement; enfin, on aura soin de les conserver sous huile de paraffine.

Comme indicateur de virage, on se sert de rouge de méthyle, en solution alcoolique à 0,04 %.

La liqueur de soude titrée est placée dans une micro-burette de

Nepveux et on la laisse couler, par fraction de goutte, en surveillant le virage du rouge de méthyle jusqu'à une teinte-étalon.

Avant de pratiquer toute opération de dosage, il importe absolument de faire deux ou trois distillations préliminaires, à blanc, pour s'assurer de l'absence d'ammoniaque dans la solution employée d'une part, et, d'autre part, pour chasser toute l'ammoniaque présente dans l'appareil. On s'assurera encore, par une opération effectuée après le dosage, que la distillation a bien entraîné toute l'ammoniaque contenue dans le sang et qu'il n'en reste plus dans l'appareil.

D. — *RÉSULTATS.*

En utilisant cette technique, on obtient des résultats très satisfaisants.

Sur le tableau, dressé par M. Hejda, on constate qu'on retrouve régulièrement l'ammoniaque placée en quantité connue dans l'appareil, sous forme de solution titrée de chlorure d'ammonium. En ajoutant à du sang des quantités connues d'ammoniaque, on trouve également une correspondance très satisfaisante, ainsi qu'en témoigne le tableau II.

Les chiffres portés dans la première colonne du tableau II se rapportent à des dosages effectués sur du sang humain. On constate que ces chiffres coïncident avec ceux de Parnas et Klisiński, qui admettent que chez l'homme il y a environ 0 mgr. 25 d'azote ammoniacal par litre de sang.

Ces chiffres sont ceux qui ont été continuellement trouvés par Parnas et ses collaborateurs.

Comment se fait la répartition de cet ammoniaque entre les globules rouges et le plasma ? Pour Henriques et Gottlieb, il y a une plus grande quantité d'ammoniaque dans les globules rouges ; cette opinion est d'ailleurs contestée par Nash et Bénédict.

On ne peut qu'être frappé par l'infime quantité d'ammoniaque trouvée dans ces dosages. Est-on en droit, en présence de quantités aussi minuscules, d'admettre qu'on est au-dessus des erreurs de technique, et d'autre part, que la très petite quantité d'ammoniaque trouvée ne s'est pas produite au cours des manipulations ? C'est cette question qui, depuis cinq ans, est fortement débattue entre ceux qui ont étudié l'ammoniémie et ses mesures.

TABLEAU I

*Dosages d'ammoniaque portant sur des quantités connues de $\text{NH}_4\text{-Cl}$.
(Fl. Nepveux et Hejda).*

N°s	Mg. $\text{NH}_4\text{-Cl}$	Mg. $\text{NH}_3\text{-N}$ corresp.	Mg. $\text{NH}_3\text{-N}$ trouvés
1	0,001	0,00026	0,00024
2	0,0025	0,00065	0,00064
3	0,003	0,00078	0,00076
4	0,004	0,00104	0,00104
5	0,005	0,00130	0,00132
6	0,006	0,00157	0,00158
7	0,007	0,00182	0,00188
8	0,008	0,00209	0,00210
9	0,009	0,00235	0,00236
10	0,01	0,002618	0,00262

TABLEAU II

*Dosage de quantités connues de $\text{NH}_3\text{-N}$ ajoutées au sang sous forme de $\text{NH}_4\text{-Cl}$
(Fl. Nepveux et Hejda).*

N°s	$\text{NH}_3\text{-N}$ Mg. 0/00	$\text{NH}_3\text{-N}$ Mg.0/00 ajoutés	$\text{NH}_3\text{-N}$ Mg. 0/00 trouvés
1	0,48	0,26	0,72
2	0,72	0,52	1,20
3	0,40	0,26	0,66
4	0,36	0,26	0,60
5	0,30	0,26	0,56
6	0,58	0,52	1,00

4. — EXISTE-T-IL DES SELS AMMONIACAUX DANS LE SANG CIRCULANT ?

Myers, le premier semble-t-il, dès 1921, se posait la question de savoir si l'ammoniaque existe réellement dans le sang. Barnett, Henriques et Gottlieb, ne trouvant dans le sang que des quantités infimes d'ammoniaque, se posaient une question identique.

Enfin, en 1925, G. Fontès et Yovanovitch publient un important travail qui conclut que, dans le sang du chien, il n'y a guère plus d'un dixième de milligramme par litre d'ammoniaque dans le sang artériel. « Si on admet, avec Parnas et Heller que le sang à l'air

libre s'enrichit de 0 mgr. 7 par minute, à 20°, on conclura avec nous, disent ces auteurs, que le sang circulant ne renferme pas de sels ammoniacaux. »

Fontès et Yovanovitch concluent, de plus, que le sang veineux renferme apparemment moins d'ammoniaque que le sang artériel.

Ces auteurs ont donc été amenés à penser que les chiffres trouvés par Parnas et Heller provenaient, soit du fait qu'ils opéraient sur des quantités absolues d'ammoniaque trop minimes, soit parce qu'un léger excès de soude dans leur solution alcaline a suffi à hydrolyser en partie une des substances ammoniogènes du sang. L'élévation de l'ammoniémie, trouvée par Parnas dans certains cas physiologiques, pourrait être imputée à l'augmentation d'une des substances ammoniogènes du sang ou à leur plus grande labilité.

La technique de Yovanovitch, sur laquelle est basée cette théorie de l'absence d'ammoniémie physiologique, consiste à distiller d'assez grandes quantités de sang (100 à 250 centimètres cubes), alcalinisé par du carbonate de lithium, à une température n'excédant pas 45 à 50° pendant une demi-heure.

Les publications de Fontès et Yovanovitch ont été à leur tour critiquées par Parnas.

Pour cet auteur, entre l'opinion qu'il existe dans le sang une quantité infime de sels ammoniacaux et celle qui consiste à admettre qu'il n'y en a pas du tout, il y a un fossé, qu'il se refuse à franchir. Il remarque tout d'abord que de nombreux auteurs (Taubenhaus, Sternberg, Adlesberg) ont trouvé des chiffres identiques aux siens.

De plus, Parnas et Heller ont bien montré que le sang à l'air libre s'enrichit de 0 mgr. 07 par minute à 20°, mais seulement chez certains animaux (homme, lapin); au contraire, dans le sang du chien sur lequel ont porté les dosages de Fontès et Yovanovitch, l'ammoniogénèse est très lente et ne saurait expliquer les quantités trouvées dans le dosage.

Parnas critique également la faible quantité d'ammoniaque trouvée dans le sang veineux par rapport au sang artériel, ce qui est en contradiction avec les résultats obtenus par la majorité des auteurs.

Quant à l'argument de Fontès, fondé sur le fait que William Mestrezat n'a trouvé que très peu d'ammoniaque dans le liquide céphalo-rachidien, qu'il considère comme un dialysat équilibré du sang, Parnas le critique, en disant qu'il n'est pas plus logique d'en vouloir trouver dans le liquide céphalo-rachidien, même si le système nerveux en produit, qu'il ne le serait de trouver des acides

biliaires dans le sang de la veine hépatique ou du sucre dans la bile, parce que le foie produit ces corps.

En résumé, Fontès estime que les méthodes actuelles de déplacement de l'ammoniaque dans le sang ne mettent pas à l'abri de l'hydrolyse possible d'un ammoniogène facilement labile.

Parnas répond que, à ce compte-là, la présence de l'ammoniaque dans l'urine n'est pas mieux prouvée que son existence dans le sang.

A la vérité, cette discussion est *d'ordre chimique*; mais, quelle que soit l'opinion qu'on admette sur l'inexistence des sels ammoniacaux dans le sang ou de leur présence en quantités infimes, le résultat est le même au *point de vue physiologique*, sinon pour tous les points, tout au moins pour un certain nombre de questions dont nous allons maintenant nous occuper.

Car s'il existe des quantités très minimes ou nulles d'ammoniaque dans le sang artériel, sa présence dans le sang de la veine porte ou celui de la veine rénale ne peut être contestée. Et même, irait-on jusqu'à nier complètement l'existence de l'ammoniaque dans toute l'étendue du système circulatoire, il n'en reste pas moins qu'on en trouve dans l'urine en quantités considérables et qu'il s'agit alors d'expliquer son origine.

En résumé donc, la question de l'ammoniaque se présente sous un double aspect. Du point de vue chimique, elle peut sans doute prêter à discussion sur certains points. Du point de vue physiologique, un fait est acquis: c'est qu'il y a dans le sang des quantités d'ammoniaque trop faibles pour qu'on puisse encore admettre les théories des classiques sur l'uréopoïèse hépatique et l'ammoniurie.

5. — DONNÉES PHYSIOLOGIQUES ACTUELLES SUR L'AMMONIÉMIE

Après cette discussion générale des procédés de dosage de l'ammoniaque dans le sang, envisageons maintenant les points suivants :

A) Sous quelle forme circulent dans le sang les produits de la désassimilation azotée;

B) Les variations de l'ammoniémie suivant les espèces;

C) Les variations de l'ammoniémie suivant l'origine du sang;

D) La régulation de l'ammoniaque dans le sang.

A. — FORMES SOUS LESQUELLES
CIRCULENT DANS LE SANG
LES PRODUITS DE DÉSAS-
SIMILATION AZOTÉE.

Lorsque, *in vitro*, on ajoute au sang des quantités connues de sel ammoniacal, on le retrouve entièrement par le procédé de distillation que nous avons exposé. Rien, dans le sang, ne vient donc engager dans une combinaison indissociable l'ammoniaque qui s'y déverse.

En est-il de même dans le sang circulant ? P. Carnot, P. Gérard et M^{lle} S. Moissonnier, Henriques et Christiansen, Gigon, ont fait à ce sujet des expériences démonstratives. P. Carnot, P. Gérard et M^{lle} Moissonnier ont précisé que la mort survient lorsque l'ammoniémie provoquée atteint le taux de 0 gr. 07 d'azote ammoniacal par litre. Henriques et Christiansen ont constaté qu'après injection de sels ammoniacaux le taux de l'ammoniémie monte et peut atteindre 9 milligrammes par litre.

Gigon a vu que cette élévation de l'ammoniémie s'observe aussi bien si l'ammoniaque est introduit à l'état de chlorure qu'à l'état de carbonate. Par conséquent, les physiologistes ne peuvent invoquer sur ce point l'insuffisance de la technique chimique.

Est-ce à dire cependant que le foie ne trouve pas dans le sang une substance qui précède l'urée dans l'échelle de la dégradation des substances azotées et qu'on pourrait appeler substance ammoniogène ?

Cette hypothèse renferme peut-être une part de vérité. Parnas et Haller remarquent que, lorsqu'on laisse *in vitro* le sang de l'homme s'hydrolyser, il se produit au bout de vingt-quatre heures des quantités d'ammoniaque, toujours les mêmes, de l'ordre de 20 milligrammes. Peut-être cette quantité importante provient-elle de l'autolyse de l'ammoniogène ? C'est là une question qui demande encore de nombreuses recherches.

B. — LES VARIATIONS DE L'AMMO-
NIÉMIE SUIVANT L'ESPÈCE
ANIMALE.

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que le taux de l'ammoniaque dans le sang varie un peu suivant les espèces. Mais, ce qui semble surtout différencier les animaux à ce point de vue,

c'est la vitesse avec laquelle l'ammoniaque se forme dans leur sang par autolyse spontanée.

Cette production de l'ammoniaque *in vitro* se fait assez rapidement chez les espèces suivantes : l'homme, le mouton, le porc, le lapin, le canard, la poule. C'est chez le canard que l'autolyse se fait le plus rapidement, puis, dans l'ordre, chez le lapin, le porc, l'homme, la poule et le mouton.

Pour donner une idée de ce phénomène, citons les chiffres d'ammoniémie observés chez l'homme (Parnas) :

	MGR.
Au moment de la prise.....	0,3
Après 200 minutes.....	1,5
— 1380 —	7,4
— 2940 —	12,6
— 4200 —	13,6

Par contre, chez le bœuf, le chien, le cheval, la formation de l'ammoniaque *in vitro* est beaucoup plus lente. Cette notion est d'une grande importance au point de vue physiologique : comme nous l'exposerons plus loin, dans des expériences de perfusion du rein poursuivies avec Henri Bénard, nous avons eu soin de nous servir du chien comme animal d'expérience, parce que, chez cet animal, la production spontanée de l'ammoniaque dans le sang en dehors des vaisseaux est relativement très lente. Variables aussi, suivant les espèces, sont les rapports qui relient l'ammoniémie à l'ammoniurie. Ambard et Schmid font remarquer à ce sujet la différence qui existe entre les carnivores et les herbivores : chez les carnivores les acides sont neutralisés par l'ammoniaque, chez les herbivores par les ions Na et K.

Ambard et Schmid expliquent les faits de la façon suivante : pendant l'acidose, la concentration en ions H augmente au niveau du rein, ce qui tend à abaisser le seuil d'excrétion de K et Na. Mais, chez les carnivores, il se produit aussitôt de l'ammoniaque qui alcalinise le milieu et arrête cet abaissement du seuil pour les ions métalliques; tandis que chez les herbivores, l'élimination urinaire de sodium et de potassium étant considérable, les acides organiques peuvent s'éliminer librement parce que, vu leur faible dissociation, ils ne peuvent abaisser notablement le seuil excrétoire de Na et K.

C. — *LES VARIATIONS DE L'AMMONIÉMIE SUIVANT L'ORIGINE DU SANG.*

Pour Henriques et Christiansen, Parnas et ses collaborateurs, la quantité d'ammoniaque est la même dans le sang de la carotide, de la fémorale et la veine jugulaire.

Parnas a constaté que le sang de la veine sus-hépatique avait la même teneur en ammoniaque que le sang artériel. Henriques et Christiansen trouvent le même chiffre pour le sang de l'artère et de la veine splénique. Le taux de l'ammoniaque semble donc remarquablement uniforme à travers l'étendue du système circulatoire : seules font exception à cette règle les veines du système porte et de l'utérus gravide d'une part, la veine rénale d'autre part.

Nous citons ensemble la veine porte et celle de l'utérus gravide parce que l'une et l'autre présentent une élévation du taux de leur ammoniaque, qui provient d'un apport exogène : des fermentations intestinales pour la première, des produits d'origine fœtale pour la seconde. L'élévation du taux de l'ammoniaque dans la veine porte avait déjà été reconnue par les travaux de l'école de Pawlow; Henriques et Christiansen, trouvent que cette élévation est surtout marquée chez les herbivores. Cette augmentation du taux de l'ammoniaque se retrouve aussi bien dans les veines du jéjunum (Parnas et Klisiéki), la veine pancréatico-duodénale (Bliss) et la veine du cæcum (Parnas).

Quant à l'élévation du taux de l'ammoniaque dans la veine rénale, elle peut être considérable, puisque celle-ci, d'après Nash et Bénédic, peut contenir plus de deux fois la quantité d'ammoniaque qu'on trouve dans le sang artériel.

Cette élévation de l'ammoniaque dans la veine rénale présente un intérêt spécial, car il s'agit alors d'une ammonio-fonction endogène, et nous avons vu les conséquences physiologiques que Nash et Bénédic en ont tirées.

D. — *LA RÉGULATION DE L'AMMONIÉMIQUE DANS LE SANG.*

Avant d'aborder l'étude de l'ammonio-formation rénale, il importe de se demander si, dans certaines circonstances, l'ammoniémie ne peut pas s'élever fortement au-dessus des chiffres normaux.

Cette question nous amène à discuter :

- 1) La régulation de l'ammoniaque dans le sang;
- 2) Les variations physiologiques de l'ammoniémie, notamment dans l'acidose et l'alcalose.

1) RÉGULATION DE L'AMMONIAQUE DANS LE SANG.

Trois groupes d'organes président à la régulation de l'ammoniaque dans le sang :

- a) Le tissu musculaire;
- b) L'intestin et le foie;
- c) Le rein enfin, auquel nous réserverons un chapitre spécial.

a) RÔLE DES TISSUS. — Nous avons vu l'importance de l'autolyse sanguine comme source d'ammoniaque; or, cette autolyse se poursuit à l'intérieur même des vaisseaux lorsqu'on enferme du sang entre deux ligatures (Parnas). Mais l'ammoniémie trouve son origine la plus importante dans la *contraction musculaire striée*.

Meyerhoff, Lohmann et Meier ont démontré la production d'ammoniaque dans le diaphragme du rat. Parnas et Mozelowski ont fait de cette formation une étude très complète. Ils ont vu que cette production de l'ammoniaque se faisait en milieu légèrement acide. Si l'on broie des muscles dans une solution de borate alcalin, il ne se produit pas d'ammoniaque. Par contre, pendant la contraction musculaire, l'ammoniaque se produit en quantité proportionnelle à la longueur et à la tension du muscle, dans les mêmes conditions, par conséquent, que l'acide lactique.

Après curarisation de l'animal, l'ammoniaque n'augmente pas dans le muscle quand on excite le nerf, mais apparaît quand on excite directement le muscle. La production de l'ammoniaque est donc sous la dépendance du tissu musculaire.

Ces auteurs ont établi que le rapport qui relie l'ammoniaque formée au glucose disparu est de 1,5 environ. Ils ont constaté qu'après un travail intensif, de la main et de l'avant-bras d'un côté, on trouve dans la veine cubitale, deux à dix fois plus d'ammoniaque que dans la veine du bras opposé laissé au repos.

Pour Embden, l'ammoniaque se forme dans le muscle aux dépens de l'acide adénine-phosphorique, mais cette opinion est contredite par Parnas. L'ammoniaque est d'ailleurs susceptible de se produire *in vitro*, non pas seulement dans les tissus en survie, mais dans les tissus cultivés ; c'est ainsi que, dans la culture du rein embryonnaire, il se produit de l'ammoniaque en quantité importante.

Klisieki, Moselowski et Taubenhaus ont recherché s'il existe dans des conditions plus ou moins physiologiques une production d'ammoniaque dans *certaines glandes*. Ils ont constaté qu'en laissant le sang stagner dans la rate, et en irritant les splanchniques, on trouve une augmentation du taux de l'ammoniaque dans la veine splénique.

On serait donc tenté de considérer l'ammonio-formation comme un phénomène tissulaire général (Dautrebande et M^{lle} Robert), et nous reviendrons sur ce point. Une observation assez troublante, cependant, a été faite par Nash et Benedict.

Ils ont recherché le taux de l'ammoniaque sanguine après la néphrectomie bilatérale chez le chien. Il est évident que, si les tissus produisent de l'ammoniaque qui s'élimine par les reins, on doit observer, après néphrectomie double, une augmentation du taux de l'ammoniaque dans le sang. On doit observer l'inverse si ce sont les reins qui constituent les centres les plus importants d'ammonio-formation.

Or, les dosages de Nash et Benedict ont tout au moins infirmé la première hypothèse, car, après une néphrectomie bilatérale, le taux de l'ammoniaque n'augmente pas dans le sang.

A cette expérience, on peut objecter que si la formation de l'ammoniaque dans les tissus, en particulier dans les muscles, est considérable, il se peut que l'urécopoïèse hépatique, soit si parfaite que, lors de la suppression de l'émonctoire rénal, on n'observe pas d'élévation de l'ammoniémie. Cela nous amène à parler du rôle de l'intestin et du foie dans la genèse de l'ammoniaque sanguine.

b) RÔLE DE L'INTESTIN ET DU FOIE. — 1° Rôle de l'intestin. — Nous avons déjà exposé que le sang des racines de la veine porte contient une quantité considérable d'ammoniaque. Chez le lapin, Parnas et Klisieki trouvent jusqu'à cinquante fois plus d'ammoniaque dans le sang de la veine du cæcum que dans le sang périphérique. Le sang du jéjunum et de l'iléon est beaucoup moins riche en ammoniaque que celui du côlon et du rectum.

Folin et Denis avaient trouvé 2 mgr. 22 d'azote ammoniacal par

litre dans le sang de la veine porte et 4 mgr. 40 dans le sang de la veine petite mésentérique.

Cette différence dans la richesse en ammoniacque du sang des origines de la veine porte, suivant qu'il provient du duodéno-jéjunum ou du côlon, s'explique par le fait qu'il s'agit d'une ammoniacque exogène provenant de la putréfaction du contenu intestinal, sous l'action des bactéries.

Si l'intestin fabrique de l'ammoniacque, il semble également susceptible d'en éliminer (Bliss). Constatant que les vomissements du chien, auquel on a lié les uretères ou enlevé les deux reins, contiennent une quantité importante d'ammoniacque, Bliss en déduit que cette élimination intestinale explique que l'ammoniémie ne s'élève pas chez l'animal en expérience. Cette interprétation a été justement critiquée par Nash et Benedict, qui ont montré que l'ammoniacque ainsi rejetée provenait des fermentations intestinales, et non pas du sang.

2° *Rôle du foie.* — Cette ammoniacque produite par l'intestin et entraînée par la veine porte est arrêtée par le foie de la façon la plus complète. Parnas, en effet, a vérifié que l'ammoniémie n'était pas plus élevée dans la veine sus-hépatique que dans les artères. Depuis l'expérience classique de von Schröder, on sait d'ailleurs que la perfusion du foie par du sang contenant du carbonate d'ammoniacque a simplement pour effet d'y élever la quantité d'urée.

Quant aux expériences, faites par l'école de Pawlow, sur les chiens munis d'une fistule d'Eck, elles seraient à reprendre quant à leurs effets sur l'ammoniémie, en se servant des techniques modernes de dosage d'ammoniacque dans le sang.

En tous cas, Parnas insiste fortement sur l'importance du foie comme destructeur d'ammoniacque ; il suffit de déterminer la souffrance de cet organe, par exemple, en liant l'artère hépatique, pour déterminer une élévation du taux de l'ammoniacque dans le sang périphérique. Cette expérience de Parnas et Klisiéki, nous semble avoir une portée considérable, puisqu'elle démontre l'importance de la glande hépatique dans la régulation de l'ammoniémie. D'ailleurs, ces auteurs, constatant que l'asphyxie détermine une élévation rapide de l'ammoniémie, ne l'attribuent pas seulement à l'exagération de la fonction ammonio-formatrice du rein, exaltée par l'acidose asphyxique, mais bien plus à la défaillance du foie, qui devient incapable de retenir l'ammoniacque et la laisse passer de la veine porte dans la veine sus-hépatique.

c) LES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'AMMONIÉMIE. — 2) *Ammoniémie et acidose*. — L'ammoniémie ne s'élève pas au cours de l'acidose des néphrites, ainsi que Russel l'a constaté ; ce qui est encore un argument en faveur de la formation très particulière de l'ammoniaque au niveau du rein en milieu acide. Néanmoins Fontès cite dans ses dosages deux chiffres forts d'ammoniémie, dépassant 2 milligrammes et dont l'un a trait à une néphrite urémigène.

L'acidose de jeûne ne semble avoir aucune influence sur l'ammoniémie ; pourtant le jeûne augmente temporairement l'ammoniémie chez le lapin (Parnas et Klisieki), mais pas chez le chien, si on en juge d'après les chiffres publiés par Fontès.

L'injection de phosphate monosodique élèverait légèrement l'ammoniémie chez le lapin.

Mais la seule acidose qui s'accompagne vraiment d'une forte élévation de l'ammoniémie, c'est l'acidose gazeuse asphyxique. Parnas et Klisieki ont vu que, dans l'asphyxie aiguë, il y a en effet une forte élévation de l'ammoniaque dans le sang, que cette asphyxie soit due à l'inspiration d'air pauvre en oxygène ou à l'intoxication oxy-carbonée ; mais, dans ce cas, comme le font remarquer ces auteurs, le facteur acidotique n'est plus seul en jeu, il en est un autre dont il faut tenir compte : c'est la défaillance du foie.

En effet, au cours de l'asphyxie, quelle qu'elle soit, et pendant l'agonie, le foie devient incapable de fixer l'ammoniaque et le laisse passer de la veine porte dans la veine sus-hépatique. Le foie est si sensible à cet égard, que la ligature de l'artère hépatique suffit à augmenter le taux de l'ammoniaque dans le sang périphérique.

Le rôle du foie apparaît donc là encore important, et de nouvelles expériences sont nécessaires pour préciser son mode d'action. Il serait néanmoins souhaitable de pouvoir faire, dans de bonnes conditions de technique, des perfusions du foie avec un sang acidifié, comme nous allons le rapporter pour le rein.

β) *Ammoniémie et alcalose*. — Nash et Benedict ont injecté du bicarbonate de soude en suspension dans de l'huile d'olive par voie sous-cutanée. Ils ont prélevé le sang dans l'artère fémorale deux heures après l'injection, au moment précis où l'urine prélevée par catéthérisme ne montrait plus la présence d'ammoniaque.

A ce moment, le sang de l'artère fémorale contenait 0,7 d'ammoniaque par litre et le sang de la veine rénale 1,80, ces expériences mériteraient d'être reprises sur une large échelle.

Ambard et Schmid ont insisté sur cet arrêt de l'ammoniurie par l'injection de bicarbonate.

Avec l'aide d'Henri Bénard, nous avons tenté d'effectuer des perfusions avec du sang de chien additionné de bicarbonate; mais, même pour des pH compris entre 7,60 et 8, la sensibilité des globules rouges du chien est telle, que l'hémolyse produite rend impossible la poursuite de l'expérience dans de bonnes conditions physiologiques.

III. — L'AMMONIURIE ET SES VARIATIONS

En regard des faibles quantités d'ammoniaque trouvées dans le sang, les quantités de cette base présentes dans l'urine sont loin d'être négligeables.

Voici les chiffres trouvés dans l'urine d'un homme de 66 kilogrammes au régime mixte :

	GR.
Excrétion d'ammoniaque par 24 heures	0.77
— — — litre.....	0.51
— — — kilogrammes.....	0,116
0/0 de l'azote total	5.5

Ces chiffres varient considérablement suivant les conditions physiologiques normales. Le même homme mis au régime azoté a une excrétion ammoniacale de 1 gr. 20, au régime lacté de 0 gr. 70, au régime végétarien de 1 gr. 40.

Pendant les deux premiers jours du jeûne, son excrétion ammoniacale se maintient à 0 gr. 90.

Au trentième jour de son jeûne, un jeûneur professionnel (Succi) éliminait 1 gr. 30 d'ammoniaque par vingt-quatre heures, ce qui représente un chiffre voisin de celui obtenu dans les régimes carnés.

Ce n'est pas le moment d'exposer les rapports entre l'ammoniaque urinaire et l'acidose : nous leur consacrerons un chapitre ultérieur. Qu'il nous suffise de rappeler ici que les quantités d'ammoniaque que nous venons de rapporter sont largement dépassées au cours de l'acidose. Dans ces conditions, l'ammoniaque urinaire atteint des chiffres de l'ordre de plusieurs grammes par jour.

Ce qu'il faut souligner ici, c'est que cette grosse élimination d'ammoniaque n'est pas en rapport d'une façon générale avec une élévation de l'ammoniémie. Nous avons vu qu'il n'y a guère que dans l'asphyxie qu'on trouve une augmentation nette de l'ammoniaque dans le sang ; par conséquent, cette absence de parallélisme entre les variations de l'ammoniaque urinaire et celles de l'ammoniaque sanguine, constitue, comme l'a remarqué Ambard, un argument de premier ordre en faveur de l'ammonio-formation rénale.

Nous sommes ainsi amené à exposer les procédés de démonstration directe de l'ammonio-formation rénale.

IV. — LA DÉMONSTRATION DE L'AMMONIO - FORMATION RÉNALE

La démonstration la plus directe de l'ammonio-formation est donnée par Nash et Benedict, qui montrent que *le sang de la veine rénale contient plus d'ammoniaque que celui de l'artère*. En moyenne, ils ont trouvé 0 mgr. 88 d'ammoniaque par litre de sang artériel et 1 mgr. 760 par litre de sang veineux rénal. Par comparaison, le sang veineux jugulaire contient 0 mgr. 85 d'ammoniaque par litre.

Ces chiffres ont été confirmés par tous les autres expérimentateurs qui se sont occupés de la question. Nous citerons en particulier Ambard et ses collaborateurs, et R.-F. Loeb, D.-W. Atchley et E.-M. Benedict.

Ces derniers auteurs ont, de plus, remarqué que cette augmentation de l'ammoniaque dans le sang de la veine rénale était particulièrement marquée chez le chien, carnivore dont les urines renferment beaucoup d'ammoniaque. Au contraire, chez le lapin, herbivore dont les urines n'excrètent que des traces de cette base, son taux dans la veine rénale est à peu près le même que celui dans le sang artériel.

Nash et Benedict ont constaté, de plus, que *l'injection d'acide ne détermine pas d'augmentation de l'ammoniaque dans le sang de la veine rénale*. Cette expérience de Nash et Benedict sera à rapprocher de celle que nous avons poursuivie avec M. H. Bénard sur l'ammonio-formation dans le rein perfusé avec un sang acide.

Une expérience, en quelque sorte inverse, peut être réalisée, du moins chez le chien. Nash et Benedict ont observé, en effet, qu'en injectant à cet animal du bicarbonate de soude en suspension dans l'huile d'olive, par voie sous-cutanée, on arrive à supprimer complètement l'élimination urinaire de l'ammoniaque. Au moment où l'urine ne montre plus d'ammoniaque décelable au réactif de Nessler, on constate que le sang de la veine rénale contient plus d'ammoniaque que le sang de l'artère fémorale. Nash et Benedict se défendent de tirer des conclusions générales de ces dernières expériences.

Ces auteurs ont encore montré que, *chez les chiens néphrectomisés et chez ceux dont les uretères étaient liés, il ne se produisait pas*

d'augmentation du taux de l'ammoniaque dans le sang. Cette expérience montre que l'ammoniaque sanguine ne constitue pas une substance destinée à être éliminée par les reins ; son taux ne s'élève pas lorsque la fonction rénale continue à transformer en urée les sels ammoniacaux fournis par la dégradation des albumines.

Chez le chien intoxiqué par la phlorizine, les quantités d'ammoniaque urinaire peuvent s'élever proportionnellement à l'acidose provoquée. Mais, dans ces conditions, le taux de l'ammoniaque ne varie pas dans le sang (Nash et Benedict). Par conséquent, *l'acidose détermine la production de l'ammoniaque au niveau du rein. L'élévation de l'ammoniaque urinaire dans l'acidose n'est donc pas sous la dépendance d'une augmentation de l'ammoniaque dans le sang.*

Peut-on mettre en évidence de façon plus objective encore la synthèse ammoniacale, par exemple *en perfusant le rein avec du sang*? C'est cette expérience que l'un de nous, en collaboration avec Henri Bénard, a récemment tentée.

L'animal choisi pour ces recherches est le chien d'une part, parce qu'il se prête à la technique de perfusion du rein que l'un de nous a récemment proposée avec Henri Bénard, et d'autre part parce que l'autolyse ammonio-formatrice se fait dans le sang du chien, en dehors de la perfusion, de façon particulièrement lente et difficile.

Voici en quelques mots la technique que nous avons employée : nous avons opéré sur des chiens pesant au minimum 15 kilogs et anesthésiés par la chloralose. Après ouverture large de la paroi abdominale, on isole le pédicule du rein en ayant bien soin de tirer le moins possible sur l'organe. On introduit une canule métallique dans l'artère rénale et on fait aussitôt passer par cette canule un courant de sang citraté pour empêcher toute coagulation à l'intérieur du rein. Ensuite, on enlève complètement le rein avec la veine rénale et un fragment d'uretère et on le porte sur notre appareil de perfusion, où il est immédiatement irrigué par le sang artériel citraté du chien lui-même.

La circulation du sang à l'intérieur du rein est donc à peine interrompue pendant une minute et demie à trois minutes. Dans l'appareil de perfusion que nous avons décrit, le sang artériel du chien lui-même passe à travers le rein dans des conditions de pression, de température et d'oxygénation constantes. Le sang circule dans le rein à raison d'environ 150 centimètres cubes à la minute et comme la quantité de sang renfermée dans l'appareil est de 300 centimètres cubes, tout le sang de l'appareil passe donc à travers le

rein en deux minutes et, si l'expérience dure vingt minutes, le même sang a donc passé dix fois à travers le rein.

Dans ces conditions, le sang s'enrichit de façon très nette en ammoniacque. Voici les résultats que nous avons obtenus :

FORMATION D'AMMONIAQUE DANS LE SANG DE PERFUSION DU REIN
DE CHIEN ISOLÉ

(Technique d'Henri Bénard et L. Justin-Besançon)

Perfusion du sang artériel normal

Milligrammes d'azote ammoniacal dans 1000 centimètres cubes de sang			N. NH ₃ total dans l'urine émise pendant la perfusion
Sang avant perfusion	Sang témoin laissé à l'étuve à 38° (pendant la durée de la perfusion)	Sang après perfusion	
Chien 1 : 1,12	1,70	5,04	2,6
Chien 2 : 1,12	1,38	3,36	—
Chien 3 : 1,20	—	4,40	—
Chien 4 : 1,86	1,96	3,04	3,12
Chien 5 : 2,12	2,70	6,15	1,3
Chien 6 : 2,28	2,90	7,16	2,3

Dans la première colonne, nous avons noté nos dosages d'ammoniaque dans le sang, avant la perfusion ; les chiffres que nous indiquons sont nettement supérieurs à ceux de Parnas et un peu plus élevés que ceux de Nash et Benedict, cela pour deux raisons : la première, c'est que notre sang est obtenu par une saignée abondante et qu'au cours de l'agonie l'ammoniémie s'élève nettement (Parnas) ; d'autre part, pour assurer l'uniformité de la répartition de notre sang citraté, nous avons effectué la prise de sang nécessaire au dosage après passage du sang dans l'appareil. Nos chiffres ne représentent donc pas l'ammoniémie du sang artériel, mais l'ammoniémie du sang placé dans l'appareil de perfusion au moment où l'expérience commence.

Dans la seconde colonne, nous avons indiqué les chiffres obtenus sur le même sang placé à l'étuve à 38°, pendant un temps égal à celui qu'a duré la perfusion du rein et soumis, par conséquent, à l'autolyse.

Enfin, dans la quatrième colonne, nous avons noté quelques

dosages d'ammoniaque dans l'urine sécrétée par le rein au cours de la perfusion. Ces quantités d'ammoniaque urinaire n'ont pas grande signification, car elles représentent un mélange entre l'urine véritablement sécrétée par le rein pendant la perfusion et celle qui se trouvait collectée dans les tubes droits avant la perfusion.

Ce qui est intéressant, c'est de comparer aux chiffres de la première et de la deuxième colonne les quantités d'ammoniaque trouvées dans le sang après perfusion et qui sont notées dans la troisième colonne. On constate que, dans certains cas, le taux de l'ammoniaque a augmenté jusqu'à trois et quatre fois dans le sang qui a passé à travers le rein.

Par des expériences que nous avons déjà mentionnées, nous avons pu nous assurer que, par notre technique, le rein perfusé garde un fonctionnement physiologique satisfaisant.

Il est donc légitime d'admettre que la quantité d'ammoniaque formée ne provient pas seulement d'une autolyse de l'organe, mais de la persistance de sa fonction ammonio-formatrice normale.

Certes, les chiffres d'ammoniaque obtenus après dix passages à travers le rein sont supérieurs à ceux qu'on trouve, *in vivo*, dans la veine rénale, mais ils ne leur sont pas dix fois supérieurs; il semble qu'il y ait là un processus d'équilibre physiologique qui s'établit entre la quantité d'ammoniaque formée et celle que le rein peut produire. Cette constatation est à rapprocher d'une part de la cessation de l'ammonio-formation rénale dans l'alcalose, et d'autre part de l'augmentation de la formation d'ammoniaque dans l'acidose.

*
**

Tels sont les *meilleurs arguments* qui ont été donnés pour démontrer l'ammonio-formation rénale.

Les cliniciens ont confirmé les données de Nash et Bénédiet, Rabinovitch, Adlesberg et Taubenhau, Marcel Labbé, Fl. Nepveux et Hejda sont tous d'accord pour constater que l'ammoniémie ne s'élève pas dans le diabète avec acidose, malgré l'augmentation du taux de l'ammoniaque dans les urines. Il en est de même dans la cirrhose et les ictères, malgré les fortes excrétions ammoniacales qu'on observe parfois au cours de ces maladies. Enfin, Rabinovitch insiste sur l'absence d'hyperammoniémie au cours des néphrites chroniques avec rétention azotée.

Nous ne rapportons que pour mémoire les expériences de C. Artom.

Cet auteur a constaté que, dans l'autolyse du rein de chien, l'ammoniaque augmente régulièrement ; ces données ont certainement moins de valeur que celles qui ont été poursuivies dans de meilleures conditions physiologiques.

En résumé, la formation de l'ammoniaque au niveau du rein est actuellement surabondamment démontrée. Non seulement le raisonnement sur les chiffres d'ammoniémie et d'ammoniurie fait sentir cette fonction interne du rein, mais de plus, des démonstrations directes de l'ammonio-formation ont été données par de nombreux auteurs.

Si la question est donc tranchée à ce point de vue, la discussion reste ouverte sur la substance aux dépens de laquelle le rein forme de l'ammoniaque.

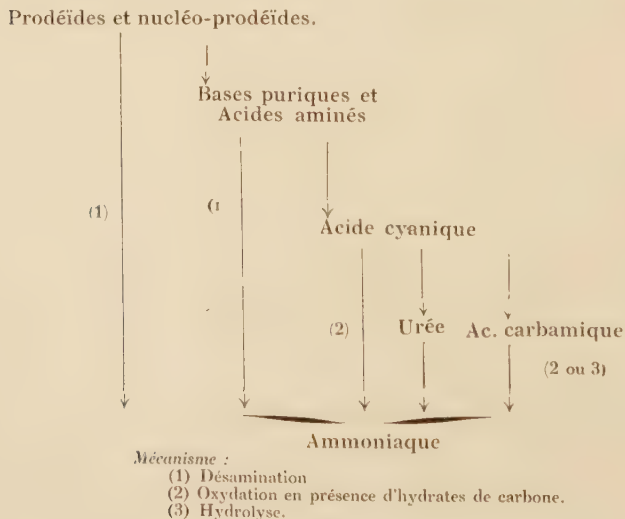
V. — A PARTIR DE QUELLE SUBSTANCE LE REIN FABRIQUE-T-IL DE L'AMMONIAQUE ?

Nash et Bénédicte se sont posé, dès le début, cette question. Ils se sont demandé si l'ammoniaque n'est pas contenue dans le sang à l'état de *combinaison complexe* dont le mélange alcalin ne pourrait la délivrer. Ils se sont vite rendu compte que cette hypothèse est difficilement soutenable puisque, lorsqu'on ajoute dans le sang un sel ammoniacal sous une forme quelconque, on le retrouve avec la technique employée par les auteurs. Ils ont cherché également si l'ammoniaque augmentait aussi dans le sang, quand on l'avait acidifié *in vitro*, et ils n'ont trouvé aucune augmentation. Force est donc d'admettre que le rein fabrique réellement l'ammoniaque et qu'il ne se contente pas de dégager le radical NH_3 d'une combinaison quelconque.

Dans ces conditions, il ne manque pas de substances azotées dans le sang susceptibles de fournir de l'ammoniaque par désamination, oxydation en présence d'hydrato de carbone ou hydrolyse.

Sur le schéma suivant, on peut se rendre compte de l'origine possible de l'ammoniaque formée par le rein.

SCHEMA DE L'ORIGINE POSSIBLE DE L'AMMONIAQUE FORMÉE PAR LE REIN.



La première idée qui vient à l'esprit est que l'urée constitue cette substance préformatrice de l'ammoniaque. Une expérience de Barnett et Addis semblait plaider dans ce sens.

En se servant d'une micro-titration basée sur la variation de teinte du rouge de méthyle dans une solution-tampon d'acétate de soude, ces auteurs, opérant sur le lapin, avaient trouvé que l'ammoniémie de cet animal passait de 0.5 à 110 milligrammes par litre à la suite d'une injection intraveineuse ou d'ingestion d'une grande quantité d'urée.

Par la suite, Nash et Benedict émirent l'hypothèse que c'est aux dépens de l'urée que le rein forme l'ammoniaque, mais ils admirent également qu'il peut en obtenir par désamination des acides aminés.

Parnas et Heller, Parnas et Taubenhaus, faisant des dosages dans le sang humain soumis à l'autolyse spontanée, ont constaté que la production de l'ammoniaque ne se faisait pas aux dépens de l'urée. L'utilisation de la méthode au xanthidrol permet des dosages précis qui mettent à l'abri d'erreurs importantes. D'ailleurs, font remarquer ces auteurs, la formation de l'urée semble être dans l'organisme un phénomène irréversible. Des expériences de Przylecki laissent également à penser que l'urée ne saurait être mise en cause.

Parmi les arguments fournis par Przylecki, nous signalerons l'absence d'uréase dans les extraits de reins de différentes espèces animales. Cet auteur a, de plus, constaté que l'injection intraveineuse d'urée, même accompagnée d'acide lactique, n'augmente pas l'ammoniaque urinaire chez la grenouille.

Nous avons recherché avec M. Henri Bénard si, en augmentant l'urée dans le sang qui perfuse un rein de chien, on produit une élévation de l'ammoniaque du sang perfusé.

Or, il ne nous a pas été possible, par ce procédé, de mettre en évidence un accroissement de l'ammonio-formation, comme on en juge par le tableau suivant :

Perfusion de sang additionné d'urée (2 grammes 0/00)

	Milligrammes d'azote ammoniacal dans 1000 centimètres cubes de sang		
	Sang avant perfusion	Sang laissé à l'étuve	Sang après perfusion
Chien 1.....	1,30	1,80	4,16
Chien 2.....	1,35	2,00	5,10

L'ammoniaque se forme-t-elle aux dépens des *acides aminés*? On sait l'importance de l'amino-acidurie en cours de certains états pathologiques, et les recherches de M. Labbé, Bith et Nepveux ont particulièrement attiré l'attention sur l'amino-acidurie d'origine hépatique.

Or, précisément, l'ammoniurie est importante au cours des maladies de foie, et c'est un argument de plus en faveur de la formation rénale de l'ammoniaque par désamination des acides aminés. Récemment Milheiro, dosant d'heure en heure, dans l'urine, l'ammoniaque et les amino-acides, a constaté que l'azote aminé de l'urine augmente aussitôt à la suite d'un repas, tandis que l'azote ammoniacal diminue. D'une façon générale, les variations horaires de ces deux corps dans l'urine sont presque toujours inverses. L'auteur pense que, puisque ces deux corps présentent des variations de sens contraire, c'est qu'il est vraisemblable que l'un se forme aux dépens de l'autre, en l'espèce l'ammoniaque aux dépens de l'acide aminé. Telle n'est pas cependant l'opinion de Parnas et Taubenhaus, qui ne trouvent pas d'augmentation d'ammoniaque, dans le sang qui s'autolyse, en correspondance avec une diminution des acides aminés.

H. Frédéricq et L. Melon perfusent le rein avec du liquide de Locke, additionné d'alanine ou de l. leucine. Ils constatent dans le liquide perfusé un certain degré d'acidité et la présence de quantités appréciables d'azote titrable aux formol, supérieures à celles reçues par l'organe.

Les expériences de ces auteurs méritaient d'être reprises en utilisant non plus du liquide de Locke, mais du sang.

Nous avons effectué cette expérience une seule fois, en collaboration avec M. H. Bénard. Nous avons perfusé, dans d'excellentes conditions, un rein de chien avec du sang additionné de glycolle (2 grammes $\%$). Voici les résultats obtenus :

Perfusion de sang additionné de glycolle (2 grammes 0/00)

	Milligrammes d'azote ammoniacal dans 1000 centimètres cubes de sang		
	Sang avant perfusion	Sang laissé à l'étude	Sang après perfusion
Chien 1	1,40	2,10	6,00

L'ammoniémie, après perfusion, est de l'ordre de celles qu'on obtient avec un sang non additionné de glycolle.

Mozelowski et Taubenhauz ont enfin incriminé les CYANATES comme substances préformatrices de l'ammoniaque sanguine. L'expérience ne leur a pas permis de vérifier cette hypothèse, qui était soutenable depuis que, après Béchamp, Fosse eût montré que tout processus d'oxydation portant sur une protéine ou ses dérivés biologiques engendre de l'urée avec, comme produit intermédiaire, *in vitro*, le cyanate d'ammoniaque.

Mozelowski et Taubenhauz ont ajouté au sang des cyanates, en quantité égale à celle de l'ammoniogène sanguin, c'est-à-dire de la substance encore inconnue d'où provient l'ammoniaque dans l'autolyse du sang *in vitro*. Or, l'ammoniaque qui se produit aux dépens des cyanates n'atteint pas le dixième de l'ammoniaque total. De plus, il ne semble pas s'agir là d'un phénomène physiologique, car, après défécation des albumines, la production d'ammoniaque cesse dans le sang normal, tandis qu'elle se développe rapidement dans le sang additionné de cyanates.

Quant aux expériences de Eppinger et Tedesco, qui donnent des substances albuminoïdes ou de l'urée à *ingérer* à des herbivores et constatent une augmentation de l'ammoniurie, elles ne démontrent pas que l'ammoniaque prend naissance aux dépens de l'urée. Entre l'intestin et le rein, les substances en question ont pu être modifiées par le foie et les tissus ; ce qui est amené par le sang jusqu'au rein, dans ces conditions, reste donc inconnu. Au surplus, de tels changements de régime, chez les herbivores, sont susceptibles de léser le foie, et l'ammoniurie ainsi observée est peut-être d'origine hépatique.

On voit donc que la question de l'origine de l'ammoniaque urinaire est encore pleine d'obscurité, et nous devons avouer que nous ne connaissons pas encore la substance aux dépens de laquelle le rein fabrique l'ammoniaque.

VI. — L'AMMONIO-FORMATION RÉNALE ET LES PROCESSUS GÉNÉRAUX DE FORMATION DE L'AMMONIAQUE

Que le rein forme de l'ammoniaque, on n'en saurait donc douter d'après les expériences que nous avons rapportées, bien que nous ne puissions préciser à partir de quelle substance. Mais, à la vérité, tous les tissus sont susceptibles de produire de l'ammoniaque, et l'on n'a pas manqué de faire remarquer à Nash et Benedict que l'ammonio-formation rénale n'était peut-être, en somme, qu'une variante particulière d'un processus général.

Les arguments que l'on peut mettre en avant en faveur de cette conception sont tirés de la physiologie comparée et de l'ammonio-formation au niveau des autres tissus.

a) *L'EXCRÉTION AMMONIACALE CHEZ LES INVERTÉBRÉS ET LES VERTÉBRÉS INFÉRIEURS.*

Toute une série de recherches importantes d'H. Delaunay ont montré que les invertébrés (astéries, gastéropodes, etc.) produisaient des quantités importantes de base volatile. Dans l'eau de mer où vivent les astéries, on retrouve de l'ammoniaque et, en quantité beaucoup plus faible seulement, de l'urée.

Quant à l'acide urique, il ne s'en forme que des traces.

Przylecki a constaté de plus que, chez les anodontes et les sangsues, l'excrétion ammoniacale augmente considérablement quand les animaux sont placés dans des milieux acides (SO^4H^2 N/100) et diminue dans les solutions alcalines (Na OH N/100). Cette expérience tend à montrer que les invertébrés règlent par la production d'ammoniaque la concentration de leur milieu en ions H et OH.

Bien plus, chez les vertébrés inférieurs, le rein n'est pas le seul

organe qui contribue à l'élimination azotée : la peau intervient également.

Przylecki, Opienska et Giedroyc ont même montré que la part relative prise par le rein et la peau dans l'excrétion des corps azotés chez les batraciens change avec la température. A 11°, la peau a un rôle prédominant; au contraire, à 22°, c'est le rein qui intervient le plus activement. Ainsi, aux basses températures, le batracien se conduit un peu comme invertébré et aux températures élevées comme un mammifère.

b) L'AMMONIO-FORMATION DANS
LES TISSUS AUTRES QUE
LE REIN.

N'importe quel tissu perfusé produit de l'ammoniaque. H.-C. Goldthorpe vient de poursuivre à ce sujet toute une série d'expériences *in vitro*.

J.-K. Parnas, W. Mozolewski et U. Lewinski ont étudié la production de l'ammoniaque dans le muscle isolé et *in vivo*, comme nous l'avons rapporté.

Klisieki, Mozolowski et Taubenhaus ont montré que les glandes, telle que la rate, en forment également.

Winterstein et Hirschberg ont observé que l'ammoniaque pouvait prendre naissance dans le fonctionnement normal du système nerveux, et que cette ammonio-formation cessait si l'on arrêtait la fonction des cellules nerveuses par l'anesthésie à l'urane.

Ainsi, presque tous les organes sont susceptibles de former de l'ammoniaque, et S. Bliss en a fait un argument contre les travaux de Nash et Benedict.

Mais, en réalité, l'ammonio-formation tissulaire n'a que de très lointains rapports avec l'ammonio-formation rénale.

Tout d'abord, toute l'ammoniaque produite par les tissus est rapidement transformée en urée par le foie. On ne saurait en donner de meilleure preuve que le taux infime de l'ammoniémie physiologique. D'autre part, et ce point est capital, l'ammonio-formation tissulaire est favorisée par un pH alcalin. La formation de l'ammoniaque par autolyse sanguine, par exemple, a son optimum à pH 8,2. Or, tout au contraire, l'ammonio-formation rénale est dominée par un facteur essentiel : l'abaissement du pH.

L'ammonio-formation rénale s'oppose donc aux processus généraux de la formation de l'ammoniaque dans les autres tissus des mammifères :

1° En ce que la base produite est destinée à passer en nature dans les urines, et non pas à être transformée en urée ;

2° En ce que cette production est régie par l'abaissement du pH, au lieu d'être favorisée par un milieu alcalin.

Ces constatations nous amènent à discuter les facteurs qui influent sur la formation de l'ammoniaque.

VII. — SOUS QUELLE INFLUENCE LE REIN FABRIQUE-T-IL DE L'AMMONIAQUE ?

L'ammoniaque urinaire augmente sous de multiples influences. Nous ne voulons pas, pour rester sur le terrain physiologique, rappeler les ammoniuries pathologiques qu'on observe au cours des maladies du foie. Rappelons qu'Ellinger et Hirt auraient montré que la section des fibres sympathiques se rendant au rein augmente l'élimination de l'ammoniaque, sans modifier la quantité d'urine sécrétée ; ce qui a conduit ces auteurs à admettre que l'excrétion ammoniacale est soumise à un contrôle nerveux.

Nous savons aussi que, chez les chiens intoxiqués par la phlorizine, on constate une forte ammoniurie sans élévation de l'ammoniémie.

Mais le facteur qui de beaucoup a le plus frappé les physiologistes, comme cause d'ammoniurie, c'est l'*acidose*. On pouvait, d'après ce que nous avons vu plus haut, se demander si l'élévation de l'acidité ionique du sang agissait directement sur l'épithélium rénal, ou modifiait l'excrétion en ammoniaque par d'autres mécanismes, par exemple en élevant l'ammoniémie. En fait, Nash et Bénédicte ont observé qu'après l'injection d'acide chlorhydrique à des chiens, l'ammoniémie ne paraît pas s'élever dans la circulation générale, mais augmente légèrement dans la veine rénale.

Perfusion de sang acidifié

	Milligrammes d'azote ammoniacal dans 1000 centimètres cubes de sang			
	pH du sang perfusé	Sang avant perfusion	Sang laissé à l'étuve	Sang après perfusion
Chien 1	7,20	1,18	1,60	11,30
Chien 2	7,10	1,60	4,12	16,20
Chien 3	6,80	2,30	4,06	24,02
Chien 4	6,40	3,10	8,2	16,00

Mais on peut encore se demander si l'abaissement du pH sanguin n'agit pas par excitation des centres nerveux se rendant au rein, comme il agit sur le centre bulbaire respiratoire.

Pour mettre hors de cause le système nerveux, nous avons pratiqué, en collaboration avec Henri Bénard, des perfusions du rein de chien, suivant la technique exposée plus haut, à l'aide de sang acidifié par addition d'une solution-tampon citrate-acide citrique. (Voir les résultats de nos expériences dans le tableau, page précédente.)

Ces expériences sont à nos yeux très démonstratives. Elles montrent que l'abaissement du pH, *incapable d'augmenter la formation d'ammoniaque dans le sang in vitro, augmente l'ammoniémie lorsque le sang circule à travers le rein.*

L'élévation de l'acidité ionique est donc la condition essentielle de la fabrication de l'ammoniaque par le rein, c'est elle qui constitue l'excitant de la fonction ammonio-formatrice du rein.

VIII. — CONCLUSIONS

L'ammonio-formation rénale constitue, à l'heure actuelle, l'une des fonctions internes du rein les plus importantes que nous connaissions.

Le retentissement de cette fonction sur le métabolisme général sera rappelé dans un prochain chapitre : le rôle de l'ammonio-formation rénale dans la régulation de l'équilibre acide-base est en effet reconnue actuellement comme capitale.

Non seulement le rein forme de l'ammoniaque, mais cette ammonio-formation diffère profondément des processus généraux de production de l'ammoniaque dans les autres tissus de l'organisme.

C'est l'élévation de la concentration en ions H du plasma qui conditionne essentiellement la formation de l'ammoniaque au niveau du rein : l'élévation de l'acidité ionique constitue véritablement l'excitant spécifique de cette fonction interne de la glande rénale.

LES FONCTIONS DE SYNTHÈSE

1. — SYNTHÈSE DE L'ACIDE HIPPURIQUE

Découverte par Bunge et Schieedeberg, en 1876, la synthèse de l'acide hippurique est restée comme le type des fonctions internes du rein.

Ainsi que le remarque E. Lambling, cette production synthétique de l'acide hippurique est un phénomène intéressant à plus d'un titre, car :

1° Elle est le premier processus de synthèse qui ait été constaté chez les animaux ;

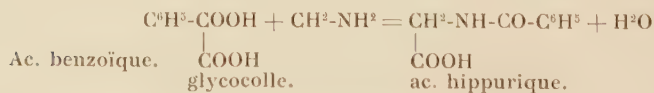
2° Le lieu et les conditions de cette synthèse ont été bien étudiés ;

3° Elle constitue, en outre, l'un des exemples les plus frappants de ces réactions de défense, dont l'organisme se sert pour remplacer un corps toxique par un autre qui l'est moins.

L'importance quantitative de cette synthèse ne saurait échapper si l'on songe qu'un homme qui reçoit une alimentation mixte élimine entre 0 gr. 70 et 1 gramme de cet acide par jour, et que cette excrétion peut dépasser 2 grammes avec une alimentation végétarienne. Chez le bœuf, l'élimination monte jusqu'à 150 grammes par jour.

C'est Wöhler qui, dès 1830, avait montré que l'ingestion d'acide benzoïque et de ses homologues déterminait l'apparition dans l'urine d'acide hippurique, par copulation de l'acide benzoïque avec le glyco-
cocolle.

Cette réaction de synthèse est exprimée par l'équation :



On pourrait consacrer un volume entier aux recherches poursuivies sur l'acide hippurique.

Nous entendons limiter considérablement cet exposé, car *nous n'avons ici en vue que le rôle du rein dans cette synthèse.*

Nous allons donc éliminer toute une série de travaux de valeur, que nous ne pouvons mentionner dans cet essai sur la physiologie rénale.

Quatre remarques méritent d'être formulées avant d'aborder cette étude des fonctions internes du rein ; elles feront comprendre l'omission d'un certain nombre de travaux relatifs à la synthèse de l'acide hippurique.

A. — *Nous ne nous occuperons pas ici de nombreuses expériences poursuivies en dosant l'acide hippurique dans les urines après avoir fait ingérer des composés aromatiques variés.*

Ces recherches, en effet, n'explorent pas seulement la synthèse de l'acide hippurique par le rein : elles mettent également en évidence la dégradation de composés aromatiques dans tout l'organisme, depuis la muqueuse intestinale jusqu'à l'épithélium rénal. C'est ainsi, par exemple, que l'acide hippurique apparaît dans les urines après ingestion d'un grand nombre de corps tels que :

le toluène.....	$C^6H^5-CH^3$.
l'éthylbenzène.....	$C^6H^5-CH^2-CH^3$.
le propylbenzène.....	$C^6H^5-CH^2-CH^2-CH^3$.
l'acide phényl propionique.....	$C^6H^5-CH^2-CH^2-COOH$.
la benzylamine.....	$C^6H^5-CH^2-NH^2$.

Ces recherches, qui ont un grand intérêt du point de vue de la chimie biologique en général, mériteraient d'être reprises à l'aide de perfusions rénales, pour voir si le rein est capable non seulement de copuler l'acide benzoïque et le glycocolle, mais de plus d'amener divers corps cycliques à l'état d'acide benzoïque. C'est, comme nous verrons, le travail qu'a fait J. Snapper pour l'acide phénylpropionique et ses homologues.

Comme exemple de recherches qui n'ont aucun intérêt pour la physiologie rénale, nous citerons celles, toutes récentes, de Diack et Lewis sur la comparaison du taux de l'élimination de l'acide hippurique après ingestion de benzoate de soude, d'alcool benzylique et des éthers benzyliques de l'acide succinique. De telles recherches explorent les fonctions de l'intestin et du foie avant celles du rein.

Au surplus, W.-H. Griffith a constaté que l'acide hippurique lui-même est lentement résorbé dans une anse intestinale, alors que le benzoate de soude l'est rapidement. Tout semble montrer que l'acide hippurique ingéré est absorbé à l'état d'acide benzoïque.

Cette remarque pourrait sembler assez en dehors de notre sujet, mais elle nous servira à critiquer des expériences de Kingsbury et Swanson. Ces auteurs, ayant comparé l'excrétion de l'acide hippurique chez les néphrétiques, après ingestion de benzoate de soude

et d'hippurate de soude, ont vu que la vitesse d'excrétion de l'acide hippurique est la même dans les deux cas, sans aucune différence. Ils en ont conclu que, même chez les néphrétiques, la synthèse de l'acide hippurique est si rapide qu'elle ne prend pas de temps, et que le ralentissement de l'excrétion de l'acide hippurique est, dans ces cas, simplement déterminé par la rétention du produit formé.

Ces expériences n'ont aucune valeur, puisque l'hippurate ingéré est résorbé dans l'intestin à l'état de benzoate; Kingsbury et Swanson n'ont donc pas exploré d'une part le pouvoir de synthèse du rein, et d'autre part son pouvoir d'élimination, mais dans les deux cas son pouvoir de synthèse.

On voit donc à quelles causes d'erreur sont exposées toutes les expériences basées sur l'ingestion de substances variées, destinées à passer dans les urines à l'état d'acide hippurique: elles n'intéressent pas seulement le pouvoir de synthèse du rein.

B. — Nous ne pouvons retenir les innombrables expériences qui ont été poursuivies dans de mauvaises conditions physiologiques, du moins en ce qui concerne l'étude de la fonction rénale.

Comme type de ces recherches, nous prendrons celles, qui sont pourtant classiques, d'H. Wiener et de Wiechowski. Ces auteurs injectent chez le lapin de l'acide benzoïque jusqu'à déterminer la mort. Ils constatent que la dose mortelle est de 1 gr. 7 par kilogramme.

Si l'on injecte en même temps du glycocole, on peut rendre inoffensives des doses de 2 gr. 3 par kilogramme.

Ces expériences sont extrêmement curieuses, parce qu'elles montrent que le glycocole constitue, au sens absolument exact du mot, le contrepoison de l'acide benzoïque; mais elles n'ont aucun intérêt en ce qui concerne le pouvoir de synthèse du rein, car, chez le lapin, ainsi que nous le rappellerons, cet organe est probablement celui qui, de tout l'organisme, a le moins d'importance en ce qui concerne la synthèse de l'acide hippurique.

Une autre cause d'erreur physiologique, fréquemment retrouvée dans les expériences classiques, c'est qu'on n'a pas tenu un compte suffisant de la synthèse de l'acide benzoyl-glycérique, qui complète le processus par lequel l'organisme se débarrasse des acides aromatiques.

Les recherches récentes de G. Bignami, chez l'homme, et surtout d'A.-J. Quick, chez l'animal, ont montré que lorsqu'on introduit des doses subléthales d'acide benzoïque dans l'organisme, on n'en

retrouve qu'une partie à l'état d'acide hippurique. Mais, surtout, il y a une différence frappante entre les diverses espèces animales à ce point de vue. Chez les herbivores, presque tout est à l'état d'acide benzoïque ; chez les carnivores, au contraire, comme le chien, même si on introduit du glycocole en même temps que l'acide benzoïque, l'excès de ce dernier est éliminé à l'état d'acide benzoyl-glycuronique, surtout avec une alimentation hydrocarbonée (A.-J. Quick).

Donc, faute d'avoir tenu compte de ce dernier acide, bien des recherches sur l'acide hippurique sont entachées d'erreurs formidables. Or, des anciens auteurs ont souvent dosé l'acide hippurique, dans les urines, en libérant de sa molécule l'acide benzoïque. Ce faisant, ils dédoublaient en même temps l'acide benzoyl-glycuronique. Cette remarque nous amène à faire la critique de certaines techniques de dosages.

C. — *Nous ne pouvons tenir compte, dans cette étude, de bien des recherches poursuivies à l'aide de techniques chimiques insuffisantes.*

Pour l'étude critique de ces techniques, nous renvoyons aux mémoires récents de J. Snapper et Laqueur, de J. Snapper et A. Grunbaum, de Griffith et surtout d'Edward Johnson Wayne. Seules ces récentes techniques, qui isolent l'acide hippurique à l'état cristallisé, permettent non seulement d'éliminer l'acide benzoyl-glycuronique, mais de séparer l'acide hippurique de ses homologues, notamment de l'acide phénacéturique.

Nous ne saurions trop insister sur l'importance de ces questions de techniques pour l'étude de la synthèse rénale de l'acide hippurique ; bien des travaux que nous avons examinés doivent être formellement rejetés en raison de leurs techniques chimiques insuffisantes.

Nous verrons qu'une des objections les plus graves qu'on ait faites à la localisation exclusive de la synthèse hippurique dans le rein du chien (Kingsbury et Bell) s'effondre complètement quand on regarde d'un peu près les techniques chimiques employées par ces auteurs.

D. — Enfin, il faut se méfier des résultats obtenus dans certaines recherches cliniques.

Jusqu'aux récents travaux de Snapper, tous les cliniciens ont dosé l'acide hippurique uniquement dans l'urine ? Certains l'ont recherché également dans le sang, mais avec des techniques si mau-

vaies qu'ils ont été incapables de le retrouver. Or, en appréciant seulement l'élimination de l'acide hippurique urinaire, on ne fait pas la part de ce qui revient à la fonction de synthèse du rein d'une part, et à sa fonction excrétrice de l'autre. C'est là l'objection la plus grave qu'on puisse faire aux recherches concernant l'élimination de l'acide hippurique dans les néphrites.

D'autre part, en clinique, il arrive fréquemment que, chez les néphrétiques, le foie soit également touché. Comme l'a remarqué P.-L. Violle, les troubles hépatiques légers ne modifient pas la synthèse de l'acide hippurique. Mais G.-D. Delprat et G.-H. Whipple ont montré le retentissement indirect de la fonction hépatique sur la synthèse de l'acide hippurique *après ingestion* de benzoate de soude. Plus récemment encore, A.-W. Bryan a montré que, si les lésions hépatiques sont graves et si l'on ne donne pas de glycocolle en même temps que le benzoate de soude, on peut observer l'élimination de l'acide benzoïque à l'état libre.

Il sera donc prudent de se méfier des facteurs hépatiques lorsque le foie et le rein sont tous deux gravement lésés, comme par exemple dans les hépato-néphrites spirochétosiques.

Cet ensemble de remarques va nous permettre de limiter notre exposé aux points de vue suivants :

- 1° Le rein fait-il la synthèse de l'acide hippurique ?
- 2° Est-il le seul organe qui soit capable de l'effectuer ?
- 3° La fonction de synthèse est-elle liée à la fonction d'excrétion ?
- 4° Quels sont les facteurs de régulation de cette fonction interne du rein ?
- 5° Quels sont ses relations avec son pouvoir d'hydrolyse de l'acide hippurique ?

I. — LE REIN FAIT-IL LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE HIPPIRIQUE ?

De nombreuses méthodes ont été proposées pour démontrer ce pouvoir de synthèse : perfusion du rein, dosages de l'acide hippurique dans le sang et l'urine, intoxication élective, recherches poursuivies sur des fragments de reins *in vitro*, etc...

1) MÉTHODES D'ÉTUDE DU POUVOIR DE SYNTHÈSE DU REIN.

A) **Perfusion du rein.** — C'est assurément la méthode qui donne les meilleurs résultats pour démontrer le pouvoir de synthèse de cette glande.

C'est la méthode qu'ont employée Bunge et Schmiedeberg.

Par la suite, Munk a montré que les globules rouges n'étaient pas indispensables, et que le rein perfusé avec du sang laqué continuait à former de l'acide hippurique.

Certaines recherches de Snapper ont été poursuivies avec du sang défibriné qui, comme nous le savons, est un mauvais liquide de perfusion du rein : la synthèse de l'acide hippurique n'en a pas été moins évidente.

Tout récemment, I. Snapper, A. Grunbaum et J. Neuberg ont étudié, par cette méthode de perfusion, la synthèse de l'acide hippurique par le rein des herbivores (brebis), des carnivores (chien), des omnivores (porc). Ils ont même pu, dans deux expériences remarquables, faire une perfusion du rein de l'homme.

Chez les herbivores, la synthèse de l'acide hippurique par le rein est relativement faible. Phénomène curieux, et sur lequel nous reviendrons, le rein de brebis ne fait pas la synthèse de l'acide hippurique si l'on ajoute au sang perfusant des doses trop fortes d'acide benzoïque. Il semble que la fonction rénale, remarque Snapper, soit endommagée par l'apport de grosses quantités de benzoate de soude. Par contre, la perfusion du rein de cet animal avec des quantités moyennes de benzoate de soude donne d'excellents résultats.

Chez le chien et chez le porc, en perfusant le rein avec du sang contenant par litre 3 grammes environ de glyccolite et 4 gr. 8 de benzoate de soude, on obtient la production abondante d'acide hippurique qu'on peut isoler à l'état cristallisé.

Dans deux expériences J. Snapper a pu réaliser la perfusion du rein de l'homme une fois avec un rein enlevé pour tuberculose rénale, une autre fois avec un rein retiré pour tumeur.

Dans les deux cas, en perfusant ces reins avec du sang humain, il a observé une forte synthèse d'acide hippurique.

B) Le dosage comparatif dans le sang et dans l'urine constitue une bonne méthode d'étude de la synthèse de l'acide hippurique.

Normalement, après ingestion de benzoate de soude, on ne trouve pas d'acide hippurique dans le sang, malgré que l'urine en élimine de fortes quantités. Si, au contraire, la fonction excrétrice du rein est troublée, on retrouve de grosses quantités d'acide hippurique dans le sang.

C) La méthode des intoxications électives a été utilisée par Bunge et Schmiedeberg, qui ont constaté que l'adjonction de quinine au sang empêchait la synthèse.

En 1877, Hoffmann montrait qu'il en était de même si l'on perfusait le rein avec un sang saturé d'oxyde de carbone.

D) Par contre, *les expériences poursuivies « in vitro »* ont montré que le tissu rénal broyé était incapable de faire la synthèse de l'acide hippurique.

En collaboration avec M. Henri Bénard, nous avons effectué à ce sujet une expérience comparative. Nous avons perfusé le rein gauche d'un chien avec du sang contenant du benzoate de soude et du glyco-colle, tandis que le rein droit, broyé, était laissé à l'étuve, dans du sang, avec la même quantité de ces corps. Dosant l'acide aminé, nous avons constaté qu'il diminuait rapidement au cours de la perfusion, alors qu'il ne disparaissait presque pas au contact de la pulpe rénale.

D'expériences semblables, Bunge et Schmiedeberg concluait que la synthèse de l'acide hippurique est liée à une action « vitale » ; en réalité, il s'agit simplement d'un processus diastasique à effets thermo-négatifs, et qui exige pour se produire le concours d'une énergie étrangère. Abelous et Riboud en ont donné une élégante démonstration. Ils ont montré qu'on peut obtenir le phénomène de synthèse avec des macérations de reins, à la condition d'utiliser non plus l'acide benzoïque, mais l'alcool benzylique, dont l'oxydation fournit l'énergie nécessaire à la réaction.

2) IMPORTANCE QUANTITATIVE DE LA SYNTHÈSE HIPPIURIQUE.

L'importance de cette synthèse, chez l'homme, au point de vue quantitatif, a été bien mise en évidence par différents auteurs.

Lewinski affirme qu'en vingt-quatre heures 12 à 24 grammes d'acide benzoïque peuvent être éliminés sous forme d'acide hippurique, après ingestion d'acide benzoïque à fortes doses.

Dakin d'une part, Lewis de l'autre, admettent qu'après ingestion de 10 grammes d'acide benzoïque on retrouve toute cette quantité à l'état d'acide hippurique au bout de six heures dans les urines.

Par contre, Violle, après ingestion de 0 gr. 50 seulement d'acide benzoïque, admet que l'excrétion dure quarante-huit heures quand le sujet en expérience est soumis au régime lacté.

J. Snapper, après ingestion de 5 grammes de benzoate de soude, retrouve toute cette quantité à l'état d'acide hippurique cristallisé dans les urines dans les douze heures suivant l'ingestion.

Par conséquent, la synthèse de l'acide hippurique chez l'homme se fait de façon extrêmement rapide.

Bignami a récemment essayé de préciser ces données quantitatives.

Bignami, en collaboration avec Borracchia, a étudié l'étendue du pouvoir de synthèse de l'acide hippurique par l'organisme humain, après administration de doses très élevées d'acide benzoïque (10 à 60 grammes). Ces expérimentateurs avaient constaté les deux faits suivants :

1° Le pourcentage d'acide hippurique éliminé par les urines est très élevé par rapport à la quantité d'acide benzoïque ingéré, mais il s'abaisse si l'on augmente la quantité d'acide benzoïque. Ce fait démontre que le pouvoir de synthèse, tout en étant marqué, reste néanmoins limité ;

2° L'acide benzoïque éliminé à l'état libre ne représente pas toute la différence entre la quantité d'acide benzoïque ingérée et celle éliminée sous forme d'acide hippurique.

Des recherches nouvelles de Bignami ont permis de constater que :

1° Dans l'organisme, l'acide benzoïque, administré à très fortes doses (20 à 42 grammes) et rapidement (en deux ou quatre heures), se combine avec le glyocolle pour former de l'acide hippurique. L'élimination de ce dernier avec les urines n'est pas indéfinie (elle correspond en général à 21 grammes environ d'acide benzoïque par jour). L'organisme ne peut, en effet, fournir qu'une quantité limitée de glyocolle pour la synthèse de l'acide hippurique, quantité qui oscille autour de 13 grammes ;

2° L'économie, quand elle ne dispose plus de glyocolle, se débarrasse de l'acide benzoïque restant en le combinant avec l'acide glycuronique (acide benzoyl-glycuronique) ;

3° Ce mode d'élimination est sans doute limité. Il semble lié à la disponibilité des réserves de glucose ;

4° L'excédent d'acide benzoïque présent dans l'organisme est excrété à peu près complètement à l'état libre avec les urines ;

5° Il faut admettre que les autres voies d'élimination de l'acide benzoïque sont négligeables. En effet, dans la majeure partie des cas étudiés par l'auteur, le chiffre de l'acide hippurique urinaire, celui des composés glycuroniques et enfin celui de l'acide benzoïque libre, additionnés ensemble, donnent un chiffre correspondant à

l'acide benzoïque administré ; dans un seul cas, il fallut tenir compte de l'élimination intestinale.

On s'est encore préoccupé de *l'origine alimentaire de l'acide benzoïque*, qui détermine l'apparition, dans les urines de l'homme au régime mixte, de près d'un gramme d'acide hippurique par jour. Cette origine est assurément multiple ; de très nombreux corps, contenant des noyaux aromatiques, sont susceptibles de donner, par dégradations successives, de l'acide benzoïque.

Des auteurs, moins nombreux, ont recherché *l'origine du glyco-colle* nécessaire à la synthèse.

Griffith et Lewis ont constaté que seules les protéines contenant de la glycine préformée sont susceptibles de fournir le glyco-colle qui s'unit à l'acide benzoïque.

Le glyco-colle qui se trouve dans les sels biliaires à l'état de glyco-cholate de soude ne peut être résorbé pour servir la synthèse de l'acide hippurique (B. Howard-Lewis).

Ainsi, la synthèse de l'acide hippurique au niveau du rein étant démontrée, l'importance même des quantités d'acide hippurique éliminées par les urines a posé la question de savoir si le rein est le seul organe qui préside à cette synthèse.

II. — LE REIN EST-IL LE SEUL ORGANE QUI EFFECTUE LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE HIPPURIQUE ?

Il semble bien qu'on ne puisse donner une solution générale à ce problème : c'est avant tout une question d'espèce animale.

Bunge et Schmiedeberg, ayant pratiqué une néphrectomie double chez quatorze grenouilles, injectent du benzoate de soude et du glyco-colle dans le cul-de-sac lymphatique dorsal. Au bout de vingt-quatre heures, ils prennent onze de ces animaux vivant encore et dosent l'acide hippurique dans la totalité de leurs tissus. Ils recueillent ainsi 25 milligrammes de ce corps cristallisé.

Ainsi, les auteurs mêmes de la découverte de la synthèse de l'acide hippurique par le rein avaient constaté que, chez les batraciens, la glande rénale n'est pas le seul organe qui préside à la synthèse hippurique.

Friedmann et Tachau ont prouvé que, chez le lapin, la perfusion du foie en survie avec du sang enrichi en benzoate de soude pouvait

déterminer la synthèse de l'acide hippurique. La même expérience, effectuée chez le chien par Bunge et Schmiedeberg, avait conduit à des résultats négatifs.

Par conséquent, tout au moins chez le lapin, la synthèse de l'acide hippurique n'est pas l'apanage de la glande rénale.

Ces recherches ont été complétées plus récemment par les expériences de perfusion de J. Snapper, A. Grunbaum et J. Neuberg sur les reins de différents animaux.

D'une façon générale, d'après ces auteurs, il faut, semble-t-il, distinguer, parmi les mammifères, trois groupes différents au point de vue de la synthèse rénale de l'acide hippurique :

a) *Les herbivores*, qui ingèrent de grandes quantités de corps aromatiques susceptibles de fournir de l'acide hippurique, semblent pouvoir faire la synthèse de ce corps dans l'ensemble de leurs tissus et plus particulièrement dans le foie. Le rein n'a même qu'un pouvoir de synthèse assez limité, ainsi qu'il résulte des expériences de perfusion du rein de brebis (Snapper);

b) *Les omnivores* ont un rein dont le pouvoir de synthèse, vis-à-vis de l'acide hippurique, est aussi considérable que celui des carnivores. Mais aucune expérience, à notre connaissance, n'est venue encore démontrer que la glande rénale, chez eux, soit le seul organe qui puisse effectuer cette synthèse.

c) *Les carnivores*, enfin, ont un rein qui produit avec la plus grande facilité de l'acide hippurique. Par contre, les quantités de corps aromatiques qui rentrent dans leur alimentation ordinaire sont assez réduites pour que le pouvoir de formation d'acide hippurique de leur organisme soit limité. Comme le remarque Quick, si on leur donne de trop fortes quantités de benzoate de soude, les autres tissus interviennent, mais non plus pour faire de l'acide hippurique, comme les herbivores, mais de l'acide glycuronique.

Mais la question la plus intéressante qui se pose, à propos des carnivores, c'est de savoir si le rein seul est, chez eux, capable de faire la synthèse de l'acide hippurique.

Bunge et Schmiedeberg, pratiquant chez le chien une néphrectomie bilatérale, avaient constaté que l'ingestion de benzoate de soude, chez l'animal ainsi préparé, ne déterminait pas l'apparition d'acide hippurique dans le sang, ni dans les muscles, ni dans le foie.

Ces auteurs en avaient conclu, avec raison, que, chez le chien, le rein seul était capable d'effectuer la synthèse de ce corps.

Kingsbury et Bell, reprenant la même expérience, trouvent au contraire de l'acide hippurique dans le sang de chiens néphrectomisés et injectés avec de l'acide benzoïque et du glyocolle. Mais, la technique chimique de ces auteurs est mauvaise : ce qu'ils ont retrouvé dans le sang, c'est un acide benzoïque conjugué, mais non pas avec le glyocolle.

C'est ce qu'ont bien démontré, récemment, les expériences de J. Snapper, A. Grunbaum et J. Neuberg. Ils ont pratiqué chez trois chiens une néphrectomie bilatérale. Ils ont injecté au premier 3 grammes de benzoate de soude et 1 gr. 1/2 de glyocolle; au second, 12 grammes de benzoate de soude et 16 grammes de glyocolle; au troisième, 10 grammes de benzoate de soude et 5 grammes de glyocolle. Sacrifiant l'animal par saignée, après quatre à cinq heures, ils ont recherché dans le sang et dans le foie l'acide hippurique, en tentant de l'isoler à l'état cristallisé. Leurs recherches ont été complètement négatives.

On peut donc conclure à l'heure actuelle que, *chez les carnivores, en particulier chez le chien, le tissu rénal est le seul qui, dans l'organisme, soit capable d'effectuer la synthèse de l'acide hippurique.*

III. — LA FONCTION DE SYNTHÈSE EST-ELLE LIÉE

A LA FONCTION EXCRÉTRICE ?

Nous touchons là à l'un des points les plus intéressants de cette fonction interne du rein. A l'heure actuelle, *il est bien démontré que la fonction de synthèse est complètement indépendante de la fonction d'excrétion.* On peut baser cette assertion sur des arguments physiologiques et cliniques.

A) **Démonstration physiologique.** Deux arguments indirects montrent déjà qu'excrétion et synthèse sont deux processus relativement indépendants.

En effet, lorsqu'on fournit à l'organisme des quantités subléthales d'acide benzoïque, le rein l'élimine en nature : la conjugaison avec le glyocolle n'est donc pas indispensable à l'excrétion de l'acide benzoïque.

Kingsbury et Bell, réalisant une néphrite expérimentale par les tartrates et déterminant ainsi des troubles profonds de l'excrétion, constatent que, dans ces conditions, la synthèse de l'acide hippurique continue à se faire.

Beaucoup plus démonstratives encore sont les expériences phy-

siologiques qui ont montré directement l'indépendance de la synthèse et de l'excrétion.

La première a été réalisée par Bunge et Schmiedeberg, la seconde par Snapper et ses collaborateurs.

Bunge et Schmiedeberg, en liant les uretères d'un chien et en injectant à cet animal de l'acide benzoïque, constatent que, malgré la suppression de l'excrétion, on retrouve dans le sang des quantités importantes d'acide hippurique, alors que, comme nous l'avons vu, la néphrectomie bilatérale empêche la synthèse chez cet animal.

Snapper et ses collaborateurs perfusent un rein sous faible pression. Depuis les recherches de Starling et de ses élèves, on sait que, tant que la pression hydrostatique dans les vaisseaux du rein est inférieure à la pression osmotique des protéines, il ne peut pas se produire de sécrétion urinaire. Effectivement, en perfusant un rein sous faible pression, on n'obtient pas trace d'urine. Or, dans ces conditions, si le sang perfusant contient du benzoate de soude, on y retrouve après perfusion des quantités très importantes d'acide hippurique.

Cette démonstration cruciale achève de prouver que la fonction de synthèse est complètement indépendante des fonctions excrétrices.

B) **Démonstration clinique.** — Les cliniciens ont donné de cette séparation des fonctions excrétrices et sécrétoires des arguments directs et indirects.

a) *Arguments indirects.* — Leurs arguments indirects n'ont pas grande valeur. Ils reposent tous uniquement sur des dosages d'acide hippurique dans l'urine.

Dès 1879, Jaarsweld et Stokvis trouvent que l'acide hippurique est diminué dans les urines au cours des néphrites. Leurs recherches sont bientôt confirmées par Kronecker, Achard et Chapelle. Lewinski, qui a employé une excellente méthode chimique pour doser l'acide hippurique, trouva que l'excrétion était ralentie dans les scléroses rénales, en particulier chez les azotémiques. Violle, qui a poursuivi sur ce sujet d'importantes recherches, a observé un rapport étroit entre l'excrétion de l'acide hippurique et celle du bleu de méthylène, et il en a conclu, à juste titre, que l'excrétion de l'acide hippurique est ralentie dans les scléroses rénales.

Kingsbury a observé des résultats semblables. Dès qu'il existe une lésion rénale qui entraîne la diminution de la concentration de

l'urée, l'excrétion de l'acide hippurique est plus lente qu'à l'état normal.

Le défaut de toutes ces recherches c'est qu'elles ne permettent pas de savoir si la lenteur d'apparition de l'acide hippurique dans les urines après ingestion de benzoate de soude, chez les néphrétiques, résulte de la rétention de ce corps ou d'un ralentissement du pouvoir de synthèse du rein.

Certes, on pouvait penser qu'il s'agissait avant tout d'une rétention : la lenteur de l'élimination de l'acide hippurique chez les azotémiques, le parallélisme entre cette excrétion et l'élimination du bleu de méthylène (Violle), constituaient à ce point de vue des arguments. Mais la démonstration directe ne pouvait en être fournie que par un dosage de l'acide hippurique dans le sang.

b) *Démonstration directe.* C'est Snapper qui a mis au point la question en effectuant avec ses collaborateurs le dosage de l'acide hippurique dans le sang. Cet auteur a montré qu'après ingestion de benzoate de soude chez les azotémiques, on retrouvait dans le sang des quantités importantes d'acide hippurique qui oscillent entre 10 et 90 milligrammes dans 250 centimètres cubes de sang, suivant l'étendue de la rétention azotée.

Par conséquent, dans les néphrites, la lenteur d'apparition de l'acide hippurique dans les urines après ingestion de benzoate de soude ne résulte pas d'une diminution de la fonction de synthèse, mais d'une rétention dans le sang de l'acide hippurique formé.

IV. — RÉGULATION DE LA FONCTION DE SYNTHÈSE DE L'ACIDE HIPPURIQUE.

Si la fonction de synthèse est à ce point indépendante de la fonction d'excrétion, on doit soupçonner qu'elle est régie par des lois chimiques et physiques complètement différentes de celles qui président à l'élimination des déchets urinaires.

Nous envisagerons successivement, à ce point de vue, l'influence des constituants de l'acide hippurique, celle de leur concentration moléculaire en acide benzoïque, enfin celle de la concentration en ions H du plasma.

A) *Influence des constituants de l'acide hippurique.* — Il est remarquable de constater que la perfusion du rein avec du glyco-colle ne détermine pas l'apparition d'acide hippurique. Le glyco-colle

ne joue que le rôle accessoire de copule, et le véritable excitant électif de la synthèse hippurique, c'est le radical aromatique.

B) *Influence de la concentration moléculaire en acide benzoïque.* — D'après les chiffres fournis par les auteurs qui ont étudié l'excrétion de l'acide hippurique après ingestion de fortes quantités de benzoate de soude, il semblerait que l'élimination d'acide hippurique soit proportionnelle à la quantité d'acide benzoïque circulant dans le sang. Ce qui est certain, c'est que l'ingestion de benzoate de soude fait monter rapidement l'azote urinaire total : le glyco-colle éliminé peut, chez les herbivores, atteindre 62 % de l'azote urinaire total. (A. Magnus Lévy, Weichowski, Lewinski.)

L'introduction de benzoate de soude détermine donc une véritable chasse du glyco-colle dans l'organisme. Mais est-ce à dire que la concentration moléculaire du plasma en acide benzoïque *au niveau du rein* soit le facteur essentiel de la synthèse ? Autrement dit, la synthèse de l'acide hippurique peut-elle être comparée à l'excrétion de l'urée, qui est d'autant plus importante que l'azotémie est plus élevée ?

Il semble bien que non, tout au moins chez les herbivores. Snapper a montré, en effet, qu'au cours de la perfusion du rein de brebis, on n'obtenait une synthèse d'acide hippurique qu'à la condition d'ajouter au sang très peu de benzoate de soude. La quantité *optima* est de l'ordre de 150 milligrammes.

Nous saisissons là un phénomène complètement différent de ceux qu'on a observés pour l'excrétion urinaire. Par contre, si l'on admet que, dans certains cas, la synthèse de l'acide hippurique puisse être au niveau du rein équilibrée par l'hydrolyse de cet acide, les lois générales d'équilibre des processus réversibles peuvent permettre de comprendre ce phénomène.

C) *Influence de la concentration en ions H.* — A la suite de la célèbre théorie de Bouchard sur la dyscrasie acide, M. le professeur A. Desgrez, en collaboration avec M. J. Adler, a, en 1903, poursuivi des recherches sur l'influence de la dyscrasie acide sur la synthèse de l'acide hippurique. Dans une série d'expériences, ces auteurs ont vérifié que la dyscrasie produite par l'action prolongée d'acide chlorhydrique injecté sous la peau détermine une diminution des processus synthétiques dont l'économie est le siège, en particulier la production de l'acide hippurique. Sous l'influence de cette dyscrasie chlorhydrique, ce processus de synthèse perd 57 % de sa valeur normale.

Ces expériences, tout à fait remarquables à une époque où la notion de pH n'était pas encore connue, montrent l'importance de l'acidité actuelle du plasma dans certaines fonctions internes du rein.

Tout récemment, C.-E. Koch a effectué une série d'expériences rapportées sous le titre : « La réaction actuelle de l'urine a-t-elle une influence sur l'étendue de la synthèse de l'acide hippurique ? » Les recherches de cet auteur aboutissent à établir une distinction entre les herbivores et les carnivores.

Chez les herbivores (lapin), l'étendue de l'excrétion de l'acide hippurique est relativement indépendante de l'acidité ou de l'alcalinité de l'urine, du moins pour des pH compris entre 5,5 et 8,2.

Par contre, chez le chien, l'abaissement du pH entraîne une réduction très importante de la synthèse de l'acide hippurique; par exemple, l'injection sous-cutanée de 2 grammes de benzoate de soude détermine l'apparition dans l'urine de 848 milligrammes pour un pH 6, et de 1145 milligrammes pour un pH 7,4.

Les expériences de C.-E. Koch constituent donc une remarquable confirmation de celles de M. le professeur A. Desgrez.

Il est, de plus, intéressant de signaler que les différences observées chez les herbivores et les carnivores proviennent justement de ce que, chez les premiers, le rein n'est pas le seul organe à faire la synthèse de l'acide hippurique.

Chez les carnivores, au contraire, *l'abaissement du pH retentit très rapidement sur le pouvoir de synthèse du rein.*

A remarquer que cette acidification des urines n'entraîne pas une rétention de l'acide benzoïque, car la portion qui n'est pas éliminée à l'état d'acide hippurique passe dans les urines à l'état d'acide benzoyl-glycuronique (C.-E. Koch).

V. — RELATIONS ENTRE LA FONCTION DE SYNTHÈSE ET LA FONCTION D'HYDROLYSE.

Schmiedeberg et Minkowski ont montré que les reins du chien et du porc sont capables d'hydrolyser l'acide hippurique.

A notre connaissance, aucun travail, poursuivi avec des techniques chimiques valables, n'a encore établi les relations précises qui établissent un équilibre entre cette fonction d'hydrolyse du rein et sa fonction de synthèse.

VI. — CONCLUSIONS.

De cette rapide revue sur la fonction rénale de synthèse de l'acide hippurique, nous sommes amené à conclure que le rein, chez certains animaux, est le seul organe qui soit capable d'effectuer cette conjugaison.

Cette fonction interne, le rein de l'homme lui-même la possède indiscutablement.

La fonction de synthèse est complètement indépendante de la fonction excrétrice et cette constatation met remarquablement en lumière les qualités propres des fonctions internes du rein.

Enfin, l'étude de l'influence, sur cette synthèse, de la concentration moléculaire du plasma en acide benzoïque et glyocolle et celle de la concentration en ions H, démontrent que les lois physico-chimiques qui président à la synthèse hippurique sont bien différentes de celles qui règlent la sécrétion de l'urée ou d'autres constituants urinaires non modifiés par le rein.

2. — SYNTHÈSES DES ACIDES PHÉNACÉTURIQUE
ORNITHURIQUE ET DE LEURS HOMOLOGUES

Nous ne pouvons clore ce chapitre du pouvoir de synthèse du rein sans remarquer que ce processus est absolument général.

Le rein est, en effet, capable de produire des conjugaisons des radicaux aromatiques de deux façons différentes :

a) Ou bien il conjugue avec le glyocolle des noyaux aromatiques variés;

b) Ou bien il conjugue l'acide benzoïque avec d'autres acides aminés que le glyocolle.

Envisageons rapidement ces deux processus.

A) *Conjugaison de divers acides à noyau aromatique avec le glyocolle.*

Non seulement l'acide benzoïque, mais même ses dérivés (acide amido-benzoïque, salicylique, nitro-benzoïque, etc.) peuvent être éliminés par le rein à l'état conjugué avec le glyocolle, mais d'autres corps encore, à chaîne fermée, sont également susceptibles de se combiner à cet acide aminé. C'est ainsi que, par combinaison avec le glyocolle, les acides naphthoïques donnent des acides naph-

turiques; l'aldéhyde pyromucique donne l'acide pyromucurique; l'acide α -thiophénique produit l'acide α -thiophénurique; l' α -méthylpyridine donne l'acide α -pyridinurique, etc.

Toutes ces constatations ont été faites en analysant les urines après avoir donné par ingestion ces différents corps à noyau aromatique.

C'est le mérite de J. Snapper d'avoir montré directement que *le rein intervient bien dans cette série de synthèses.*

Cet auteur a étudié la synthèse de l'acide phénacéturique aux dépens de l'acide phénylacétique à l'aide de sa technique de perfusion du rein.

Perfusant le rein de différents animaux, tant herbivores que carnivores, avec du sang additionné d'acide phénylacétique et pesant, à l'état cristallisé, l'acide phénacéturique qu'il isolait du sang de perfusion, il a démontré que le rein est capable d'effectuer la synthèse de cet homologue supérieur de l'acide hippurique.

Cette récente recherche constitue donc la démonstration d'une nouvelle fonction interne du rein, voisine de son pouvoir de synthèse de l'acide hippurique.

B) *Conjugaison des différents acides, à noyau aromatique, avec d'autres acides aminés que le glycocole.*

Chez les oiseaux, l'administration d'acide hippurique entraîne l'apparition dans les urines d'acide ornithurique. Chez ces animaux, en effet, la conjugaison de l'acide benzoïque ne se fait pas avec le glycocole (acide mono-aminé), mais avec un acide diaminé monobasique : l'ornithine.

Ainsi la conjugaison des acides à noyaux aromatiques avec des amines variées apparaît comme une fonction absolument générale de la glande rénale.

III. — FONCTIONS DÉSHYDRATANTES OXYDANTES ET RÉDUCTRICES DU REIN

Les fonctions oxydoréductrices du rein constituent l'un des chapitres les plus étudiés des fonctions internes de cette glande.

Depuis les travaux d'Ehrlich, bientôt suivis de ceux d'Albarran et Léon Bernard, d'Achard et Castaigne, de Jules Voisin et G. Hauser sur l'oxydoréduction du bleu de méthylène, de nombreux autres physiologistes se sont préoccupés de l'action du rein sur les substances oxydables ou réductibles.

Citons notamment les recherches d'Abelous et de ses élèves sur la réduction de la nitro-benzine et des nitrates, celles d'E. Gérard et de ses collaborateurs sur la transformation en créatinine de la créatine, celles d'A. Gilbert et Maurice Herscher, sur la formation de l'urobiline au niveau du rein, les travaux de G.-H. Roger sur le pouvoir réducteur des tissus, les études histologiques de Turchini sur l'oxydation du bleu au niveau des tubes contournés, les recherches de Snapper et sur la β -oxydation des acides gras à radical aromatique, enfin toute la série de découvertes récentes sur le potentiel d'oxydoréduction des cellules des mammifères (Clark, Aubel, Aubertin et Mauriac) et le rôle biologique du glutathion, récemment encore approfondi par A. Blanchetière, Léon Binet et L. Mélon.

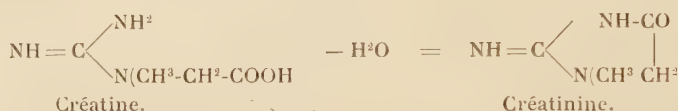
A l'heure actuelle, il est absolument impossible d'exposer à propos de chacune de ces fonctions oxydantes ou réductrices les théories physiques et chimiques qui permettent de les expliquer.

Nous diviserons donc notre exposé en deux grands chapitres : dans la première partie, nous rappellerons les principales réductions et oxydations qui prennent naissance au niveau du rein ; nous étudierons successivement la transformation de la créatine en créatinine, les processus d'oxydation, ceux de réduction, enfin les phénomènes oxydoréducteurs. Dans la deuxième partie, nous nous efforcerons de pénétrer le mécanisme des oxydations et réductions rénales : nous rapporterons d'abord les données classiques sur les ferments oxydants et réducteurs, puis, nous envisagerons les notions récentes sur les processus d'équilibre physico-chimique entre l'oxydation et la réduction au niveau des cellules vivantes.

I. — PRINCIPALES DÉSHYDRATATIONS, OXYDATIONS ET RÉDUCTIONS RÉNALES

1. — TRANSFORMATION DE LA CRÉATINE EN CRÉATININE

Du point de vue chimique, la transformation de la créatine en créatinine ne constitue pas, à proprement parler, une réduction, mais la transformation d'un acide (l'acide méthylguanidine-acétique ou créatine, en son anhydride ou créatinine), suivant la formule :



On sait que l'urine normale de l'homme ne contient que des traces de créatine, ou même en est complètement dépourvue, tandis que dans celle des oiseaux, la créatine l'emporte en quantité sur la créatinine (Noël Paton).

Nous ne prétendons pas soutenir ici que le rein est l'organe où se produit la transformation de la créatine en créatinine. On sait fort bien que presque tous les tissus (muscle, foie, muqueuse intestinale, etc., etc.), sont susceptibles d'effectuer cette transformation. On a surtout insisté sur le rôle du foie, car la méthode des circulations artificielles révèle que cette glande est susceptible d'effectuer la transformation de créatine en créatinine.

La seule question qui puisse se poser, quant au rôle du rein, est la suivante : si, pour des raisons physiologiques ou pathologiques, la créatine est apportée en nature au niveau du rein, cet organe est-il capable d'en effectuer la transformation ?

On peut répondre affirmativement, d'après les recherches d'E. Gérard et celle de Voit. E. Gérard, dès 1901, expérimentant non seulement avec des reins vivants, mais avec l'extrait aqueux de la pulpe corticale d'un rein enlevé additionné de créatine, observe la formation de créatinine : au bout de quarante-huit heures d'étuve, la réaction de Weyl est très nette.

Les expériences de Gérard et celles de Voit ont été reprises par Scaffidi, qui n'est pas arrivé aux mêmes conclusions. Scaffidi perfuse un rein avec un liquide contenant de la créatine et obtient une urine

qui renferme une quantité de créatine supérieure à celle du liquide de perfusion, mais pas de créatinine. Par contre, en 1922, Jeanotte, Allee, Behre et Stanley-R. Benedict affirment que le sang ne renferme jamais que de la créatine : le rein transforme cette dernière en créatinine pour l'éliminer.

Mais dans ces expériences il n'est pas tenu compte de la réaction ionique du milieu, capitale dans cette réaction (A. Halm et G. Meyer).

Or, il est curieux de remarquer que cette influence du pH sur les processus oxydoréducteurs effectués par le rein pourrait expliquer bien des expériences classiques dont les résultats ont été attribués au foie. C'est ainsi que l'acidose du jeûne fait apparaître de la créatine dans l'urine à côté de la créatinine (C.-T. Benedict, Cathcart, W.-C. Rose). Au contraire, l'ingestion d'hydrates de carbone qui sont anticétogènes, fait aussitôt disparaître la créatine, tandis que l'ingestion de graisse augmente la proportion de créatine dans l'urine.

Si on injecte de la créatine sous la peau d'un chien à jeûn, on la retrouve en nature dans l'urine, alors qu'elle disparaît en partie si on l'administre chez un animal bien nourri (Pekelharing et Van Hoogenhuyze). Enfin le diabète avec acidose, l'intoxication phlorizique ou phosphorée, déterminent aussitôt l'apparition de créatine dans l'urine (F. Rathery, Léon Binet et Deffins).

La question du rôle du rein dans la transformation de la créatine en créatinine mériterait donc d'être reprise à la lumière des données récentes concernant l'influence des variations du pH sur le potentiel d'oxydoréduction des cellules rénales, dont nous ferons l'exposé à la fin de ce chapitre.

2. — *PROCESSUS D'OXYDATION AU NIVEAU DU REIN*

Parmi les fonctions oxydantes du rein qui ont surtout retenu l'attention des physiologistes, nous citerons la β -oxydation des acides gras à radical aromatique, l'oxydation des purines et l'oxydation des pigments urinaires de nature phénolique. Nous les étudierons successivement.

A. — *LA β -OXYDATION AU NIVEAU DU REIN.*

La théorie de l'oxydation en β des acides gras dans l'organisme constitue un des chapitres les plus intéressants de la chimie biologique.

Depuis les travaux de F. Knoop, cette théorie a reçu de nombreuses confirmations.

Au point de vue chimique, on a pu montrer *in vitro* que l'attaque des acides gras (butyrique, caprique, caprylique, laurique, myristique) au moyen de l'eau oxygénée (Dakin) ou du persulfate de potasse (O. Neubauer) s'opère en grande partie par le processus de la β -oxydation.

Au point de vue physiologique, par trois voies différentes : études sur les diabétiques, essais sur l'animal normal, et enfin expérience de perfusion du foie, on a établi l'existence de cette β -oxydation des acides gras *in vivo*.

Chez le diabétique en état d'acidose, ce sont en effet les résidus de la β -oxydation (acide β -oxybutyrique, acide acétylacétique et acétone) qu'on retrouve dans l'urine (J. Baer et L. Blum).

Chez l'animal normal, l'injection sous-cutanée de grandes quantités de butyrate de soude fait apparaître dans l'urine les mêmes produits de dégradation (L. Blum, Dakin).

Enfin, la perfusion du foie avec de l'acide butyrique détermine la production d'acide diacétique et d'acétone.

Dans toutes ces expériences, le rôle du rein n'avait pas été remarqué. C'est tout récemment que J. Snapper et A. Grunbaum ont publié des expériences d'une grande portée physiologique sur la β -oxydation au niveau du rein.

La méthode qu'ils ont employée est précisément celle qu'avait utilisée F. Knoop pour établir sa théorie de la β -oxydation. Elle consiste à étudier l'oxydation des acides aromatiques présentant une chaîne latérale grasse. F. Knoop avait déjà remarqué que les acides aromatiques à chaîne latérale grasse présentant un nombre *impair* d'atomes de carbone se retrouvent dans l'urine à l'état d'acide benzoïque, ou plus exactement à l'état d'acide hippurique qui résulte de la copulation du radical benzoïque avec le glycocole. Prenons, par exemple, l'acide phénylvalérianique : la β -oxydation de sa chaîne latérale grasse donnera lieu successivement à la production d'acide phényl-propionique, puis d'acide benzoïque.

Par contre, les acides aromatiques à chaîne latérale grasse, portant un nombre *pair* d'atomes de carbone, donnent par oxydation, suivie de l'amputation de deux chaînons, l'acide phénylacétique, qui, ne possédant qu'un chaînon α , ne peut être oxydé plus avant.

En réalité, ce n'est pas l'acide phénylacétique qu'on retrouve dans l'urine, mais l'acide phénacéturique, dont les travaux de

Snapper ont montré la production au niveau du rein par copulation avec le glyocolle.

En résu-mé, les acides gras aromatiques, donnés par voie digestive, apparaissent dans les urines sous forme d'acide hippurique ou phénacéturique, suivant la longueur de leur chaîne latérale grasse, comme le montre le tableau suivant :

Substances ingérées	Corps retrouvés dans les urines
Acide benzoïque	acide hippurique.
Acide phénylacétique	acide phénacéturique.
Acide phénylpropionique	acide hippurique.
Acide phénylbutyrique	acide phénacéturique.
Acide phénylvalérianique	acide hippurique.

Or, jusqu'aux recherches de Snapper, aucun auteur ne s'était posé la question de savoir si le rein lui-même était capable de faire cette β -oxydation. On admettait volontiers que les acides gras aromatiques étaient β -oxydés au niveau du foie ou des muscles et que leurs radicaux phénylés ne subissant pas d'autre changement dans le métabolisme, étaient entraînés par le sang jusqu'au niveau du rein où ils étaient copulés au glyocolle. Cette hypothèse est d'ailleurs infiniment probable.

Mais que se passerait-il si le sang amenait au rein l'acide gras à radical aromatique non dégradé, par exemple l'acide phénylvalérianique ou l'acide phénylbutyrique? C'est ce que J. Snapper et A. Grunbaum ont recherché par la méthode des perfusions artificielles.

1° *Perfusion avec l'acide phénylacétique.*

Snapper et Grunbaum ont fait quatre expériences : une fois avec le rein de chien, et trois fois avec le rein de porc.

Ils ajoutent au sang de perfusion 2 gr. 72 d'acide phénylacétique et 1 gr. 52 de glyocolle.

Dans leur perfusion de rein de chien, par exemple, cette quantité était ajoutée à 650 centimètres cubes de sang qui ont repassé vingt-sept fois à travers le rein en l'espace de deux heures.

Au bout de ce temps, ils retrouvent 91 milligrammes d'acide phénacéturique cristallisé dans le sang et 39 milligrammes de ce même acide dans les urines.

2° *Perfusion avec l'acide phénylpropionique.*

Snapper et Grunbaum ont perfusé une fois un rein de brebis et deux fois un rein de porc.

Dans leurs expériences sur le rein de porc, ils ont perfusé 800 centimètres cubes de sang contenant 3 grammes d'acide phénylpropionique

et 1 gr. 950 de glyocolle. Le sang a passé vingt-deux fois à travers le rein en l'espace de deux heures. Après passage, les auteurs ont trouvé 102 milligrammes d'acide hippurique cristallisé dans le sang, 30 milligrammes dans l'urine et 42 milligrammes dans le tissu rénal.

3° *Perfusion avec l'acide phénylbutyrique.*

Les mêmes auteurs ont perfusé un rein de porc et un rein de veau avec de l'acide phénylbutyrique. Dans leurs expériences sur le rein de veau, ils ont perfusé 800 centimètres cubes de sang additionné de 500 milligrammes d'acide phénylbutyrique et de 1 gramme de glyocolle (vingt-cinq passages en une heure et demie).

Dans le sang de perfusion, ils ont dosé 84 mgr. 6 d'acide phénacéturique cristallisé.

4° *Perfusion avec l'acide phénylvalérianique.*

Snapper et Grunbaum rapportent deux expériences sur le rein de veau : la perfusion leur a permis de constater la production d'acide hippurique. Par conséquent, dans cette dernière expérience, il y a eu double β -oxydation : d'abord production d'acide phénylpropionique par β -oxydation de l'acide phénylvalérianique, puis formation d'acide hippurique par β -oxydation de l'acide phénylpropionique, suivie d'une copulation avec le glyocolle.

La portée des expériences de Snapper est considérable. Elles montrent que non seulement le rein est capable de produire des oxydations faciles et des réductions aisées, comme nous le verrons dans des chapitres ultérieurs, mais d'oxyder des corps suivant un processus particulier qui exige une oxydation très énergique.

On comprend donc que ces auteurs aient conclu avec juste raison de leurs expériences que « le rein a un rôle important dans les changements subis par les acides gras aromatiques de l'organisme ».

B. — OXYDATION DES PURINES.

On sait que la désamination de l'adénine et de la guanine donne naissance à l'hypoxanthine et à la xanthine, corps précurseurs de l'acide urique.

La xanthine dérive de l'hypoxanthine par oxydation et l'acide urique, à son tour, provient de la xanthine par suite d'une autre oxydation.

Les agents de ces transformations oxydantes sont des diastases,

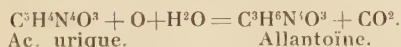
appelées purine-oxydases, qu'on peut isoler de différents organes (foie, rate, rein, poumon, muscle) ; ces deux derniers organes renferment beaucoup moins de purine-oxydase que le rein.

On peut préparer l'hypoxanthine-oxydase ou la xanthine-oxydase en soumettant les extraits de cet organe à une précipitation fractionnée par le sulfate d'ammonium, puis en dialysant le liquide obtenu.

Ces diastases oxydantes agissent particulièrement bien en présence de l'oxygène de l'air. Elles constituent donc des oxydases vraies, suivant la terminologie classique.

Bien que de nombreux tissus possèdent la propriété d'oxyder l'hypoxanthine et la xanthine, le rôle du rein apparaît à ce point de vue assez important. Des recherches récentes ont encore attiré l'attention sur ce point lors du débat sur le mécanisme de la polyurie infundibulo-hypophysaire. On sait que M^{lle} E. Le Breton et M. Kayser admettent que, si le rapport purine/acide urique est élevé au cours de la polyurie infundibulo-tubérienne expérimentale, c'est parce que la diurèse rapide entraîne les purines avant leur oxydation complète dans le rein et non pas parce que ces corps constituent les excitants de la diurèse.

Nous rappellerons enfin que l'oxydation des purines au niveau du rein, dans certaines espèces animales, peut aller au delà du stade de l'acide urique. Stockvis (1860), Chassevant et Richet (1898), Schittenhelem, H. Wiener, Battelli et Stern, et bien d'autres, ont constaté que divers tissus, même réduits en pulpe, pouvaient le détruire à 40° et sous l'action d'un courant d'air. Le rein est parmi les tissus qui peuvent effectuer cette uricolyse, qui est à la fois une oxydation et une hydrolyse aboutissant à la formation d'allantoïne suivant l'équation :



Le rein humain ne possède d'ailleurs pas cette propriété.

C. — OXYDATION DE CERTAINS PIGMENTS URINAIRES.

On sait que le rein est capable de transformer facilement l'urochromogène en urochrome.

L'école allemande, en particulier Erwin Becher, a repris récemment la question à propos de la coloration claire des urines dans les néphrites scléreuses.

Cet auteur a remarqué que cette décoloration des urines dans les néphrites azotémiques s'accompagne de rétention dans le sang de corps aromatiques : dérivés du tryptophane, diphénols, oxyacides aromatiques ; ces corps proviennent soit du métabolisme des protides, soit des fermentations intestinales. Ces différentes substances donnent dans le sérum désalbuminé la réaction xanthoprotéique.

Ces corps seraient ceux qui s'oxydent au niveau du rein, en même temps qu'ils s'éliminent, et qui contribuent à donner sa coloration à l'urine.

Les recherches de Becher ont été confirmées par W. Stepp et par Cipriani et Ferrero.

Ce rôle pigmentaire du rein est à rapprocher des remarques faites par H. Bénard sur la production par le rein de chien d'un pigment donnant la réaction de Gmelin.

3. — PROCESSUS DE RÉDUCTION

Nous rappellerons d'abord que différentes substances sont réduites au niveau du rein ; cette constatation nous amènera à traiter rapidement des travaux d'A. Gilbert et Maurice Herscher sur l'urobilinurie d'origine rénale.

a) *RÉDUCTION DE DIFFÉRENTES SUBSTANCES PAR LE REIN.*

Outre les colorants, tel le bleu de méthylène, que nous étudierons au chapitre des oxydoréductions, le rein possède la propriété de réduire un nombre considérable de corps.

Ce sont les travaux d'E. Abelous et E. Gérard qui, de 1899 à 1902, ont précisé nos connaissances sur ce point.

E. Abelous et E. Gérard ont montré que le rein était capable de réduire les nitrates en nitrites. Cette glande n'est d'ailleurs pas le seul organe qui ait ce pouvoir réducteur. Le foie le possède à un plus haut degré, mais le rein vient tout de suite après la glande hépatique dans l'échelle des organes à pouvoir réducteur élevé. Cette réduction des nitrates serait due, pour Abelous et Gérard, à un ferment réducteur détruit par l'ébullition et qui a son activité maxima vers 40°. Ce ferment est soluble : l'extrait aqueux du rein détruit les nitrates.

E. Abelous et E. Gérard ont également observé qu'un extrait aqueux, limpide et chloroformé de rein de cheval est capable de transformer la nitrobenzine en phénylamine ou aniline par désoxydation et hydrogénation.

Enfin Abelous et Gérard avaient constaté la transformation par la pulpe rénale d'acide butyrique en aldéhyde butyrique et d'oxymorphine en morphine.

Giorgi montrait encore récemment que l'acide picrique, ajouté au liquide de perfusion, était réduit par le rein.

G.-H. Roger signale que, dans un grand nombre d'ictères, le pigment du sang est la biliverdine, alors que le pigment de l'urine est la bilirubine, la transformation s'étant produite au niveau du rein.

Rapprochant ces propriétés du tissu rénal de son action sur le bleu de méthylène, E. Abelous et E. Gérard, dès cette époque, avaient constaté trois des caractères essentiels de ce processus de réduction :

1° l'influence de la température, l'optimum de réduction étant à 40°;

2° l'influence du milieu gazeux: la réduction étant à son maximum dans une atmosphère d'hydrogène et étant minima dans une atmosphère de gaz carbonique ;

3° enfin l'influence de l'acidité ou de l'alcalinité du milieu, la réaction alcaline étant favorisante.

En exposant les données modernes sur la notion de rH et l'influence du pH sur le potentiel d'oxydoréduction, nous ne ferons que préciser ces notions déjà bien mises en lumière, il y a trente ans, par des physiologistes français.

b) THÉORIE DE L'UROBILINURIE NÉPHROGÈNE.

Nous ne pouvons réserver qu'un court chapitre aux travaux classiques d'A. Gilbert et Maurice Herscher, car nous entendons rester dans les limites restreintes d'une étude de physiologie rénale. C'est dire que nous ne pouvons discuter l'ensemble des faits cliniques, admirablement analysés dans les travaux de Marcel Brulé, ni nous étendre sur l'origine de l'urobiline sanguine. Nous nous interdisons de rechercher si celle-ci est d'origine hépatique, intestinale, hémattique ou réticulo-endothéliale.

Nous ne voyons pas pourquoi, en effet, la présence d'urobiline dans le sang pourrait être un argument contre la formation au niveau du rein de nouvelles quantités de ce pigment. Nous sommes de ceux qui admettent l'existence dans le sang de faibles quantités d'ammoniaque. Est-ce une raison pour que le rein n'en fabrique pas des quantités importantes ?

On a également objecté, à la théorie rénale de la formation de l'urobiline, à partir de la bilirubine sanguine, que de très fortes bilirubinémies pouvaient ne pas s'accompagner d'urobilinurie, alors qu'une bilirubinémie subnormale pouvait coexister avec des décharges urinaires d'urobiline.

Cette objection ne nous semble pas non plus décisive : le taux du bleu de méthylène dans l'urine, sous sa forme colorée, n'est pas intimement lié aux quantités de bleu qui sont en circulation dans le sang. On peut voir des urines très foncées, bien que contenant peu de bleu total parce que tout est sous la forme oxydée, ou au contraire des urines absolument décolorées bien que très riches en chromogène.

L'exemple que nous donnons ici se rapporte à un processus d'oxydation, alors que la formation rénale de l'urobiline serait un processus de réduction. Mais, comme nous l'exposerons à la fin de ce chapitre, oxydation et réduction ne sont que les deux aspects d'un même phénomène physico-chimique.

Ces deux remarques nous permettront de ne pas faire état des deux arguments mis en avant par A. Gilbert et Maurice Herscher en faveur de l'origine rénale de l'urobiline : l'absence d'urobiline dans le sang normal et l'inexistence d'une urobilinurie physiologique, en particulier chez le nourrisson.

Mais, même en admettant qu'il existe normalement de l'urobiline dans le sang et l'urine, deux questions méritent encore d'être posées :

1° Dans les conditions physiologiques normales, toute l'urobiline urinaire vient-elle du plasma, ou s'en forme-t-il de nouvelles quantités au niveau du rein ?

2° Des expériences physiologiques peuvent-elles déterminer la production d'urobiline au niveau du rein, sans augmenter le taux de ce pigment dans le plasma ?

A la première question, il est actuellement impossible de répondre, malgré les perfectionnements apportés dans l'appréciation de l'urobiline (Marcel Brulé, E. Chabrol, Chiray et ses collaborateurs). Aucune étude précise, à notre connaissance, n'a été faite sur les taux comparatifs de l'urobiline dans le sang et dans l'urine, comme

nous l'avons fait nous-même pour le bleu de méthylène, faute d'une technique irréprochable.

A la deuxième question, on ne peut encore répondre par l'affirmative. Certes, Gilbert et Herscher ont montré expérimentalement qu'en plaçant des pulpes rénales dans des solutions de bilirubine à l'abri de l'air et de la lumière, on obtenait au bout de quarante-huit heures la production d'urobiline. Ces expériences, poursuivies avec une pulpe d'organe, ne peuvent évidemment pas être retenues sans réserves.

En collaboration avec M. Henri Bénard, nous avons effectué des perfusions de rein de chien avec du sang additionné de bile totale : mais celle-ci, contenant déjà de l'urobiline, et nos procédés actuels d'appréciation du taux exact de l'urobiline dans le plasma et dans l'urine n'étant pas parfaits, nous ne pouvons, de nos expériences, ni infirmer ni confirmer les recherches préliminaires de Gilbert et d'Herscher.

En conclusion, les arguments indirects, mis en avant par A. Gilbert et Maurice Herscher pour soutenir l'origine rénale de l'urobiline, ne peuvent plus être admis aujourd'hui sans réserves. On ne peut donc plus admettre que toute l'urobiline urinaire provienne du rein.

Par contre, il est fort possible que dans certaines conditions de pH urinaire, le rein *puisse* former des quantités importantes d'urobiline aux dépens des pigments biliaires contenus dans le sang.

Toutes les recherches sur l'urobilinurie mériteraient donc d'être reprises en tenant compte de cette influence du pH sur le potentiel d'oxydoréduction de la cellule rénale. Il est possible que certaines urobilinuries, qui ne sont justifiées ni par une augmentation de la bilirubinémie ni par une augmentation de l'urobilinémie, puissent se produire à la faveur d'une modification dans l'acidité ionique des urines.

4. — PROCESSUS OXYDORÉDUCTEURS

Nous ne reviendrons pas sur l'historique de l'oxydoréduction des matières colorantes au niveau du rein : nous l'avons déjà fait dans notre chapitre d'histophysiologie.

La sécrétion rénale des matières colorantes par le rein pose, en réalité, un double problème : celui de leur élimination proprement dite et celui de leur oxydoréduction.

1° L'ÉLIMINATION DES MATIÈRES COLORANTES.

Nous n'insisterons pas sur les études histologiques concernant l'élimination des matières colorantes au niveau du rein. Dans le récent traité de F. Rathery, on trouvera un chapitre très complet sur cette question : les recherches histophysiologiques ont surtout pour objet de définir le siège de l'élimination des substances colorantes dans le tube urinifère.

Nous nous sommes posé, il y a huit ans, une question complètement différente et d'ordre chimique : les matières colorantes sont-elles, en partie, détruites par le rein ? Cette question préliminaire est d'importance, car il est difficile d'étudier quantitativement l'oxydoréduction des colorants vitaux si ceux-ci sont en partie détruits par la glande rénale.

En collaboration avec M. E. Schulmann, nous avons mis au point une méthode de dosage du bleu de méthylène dans le sang, méthode que nous avons déjà exposée ici même, puis nous avons établi une technique précise de dosage du bleu dans l'urine, après oxydation du chromogène. Appliquant les calculs d'Ambaré sur la constante d'élimination des substances sans seuil, nous avons vérifié que le bleu s'élimine au niveau du rein comme l'urée, et sans être en aucune façon détruit.

Après cette étude préliminaire, on peut donc affirmer que la seule transformation que le bleu de méthylène subisse au niveau du rein, c'est une oxydoréduction.

Dès 1921, nous avons montré que, pour de très faibles quantités de bleu, presque tout s'élimine à l'état de chromogène chez le sujet au régime mixte, et nous avons appelé « seuil de réduction totale » cette très faible quantité de bleu dans le sang au-dessous de laquelle tout le colorant est éliminé à l'état de chromogène. Nos recherches sur ce point ont été confirmées, à l'étranger, en particulier par J. Cuatrecasas en 1924.

Dès 1921 également, nous avons mis en évidence l'influence du régime sur le quotient chromogène/bleu total, préluant ainsi aux recherches ultérieures que nous avons publiées avec M. René Wolff, concernant l'influence du pH sur l'oxydoréduction des colorants vitaux au niveau du rein.

2° L'OXYDORÉDUCTION DES MATIÈRES
COLORANTES.

Il est curieux de constater que les différents auteurs qui, depuis 1898, se sont attachés à l'étude de l'action du rein sur le bleu de méthylène ont insisté tantôt sur le pouvoir oxydant de la glande rénale, tantôt sur son pouvoir réducteur.

a) *Pouvoir oxydant du rein sur le bleu de méthylène.*

J. Castaigne, dans sa thèse, a bien montré, comme nous l'avons rappelé, l'influence oxydante de l'épithélium rénal sur le bleu de méthylène. Cette notion devait être précisée d'une façon très objective par J. Turchini. Cet auteur, dont nous avons rappelé les recherches histologiques, a montré dans sa thèse que le chromogène était oxydé, en même temps qu'il était éliminé, par les cellules du tube contourné du rein.

b) *Pouvoir réducteur du rein sur le bleu de méthylène.*

Ce sont les recherches expérimentales de M. le professeur G.-H. Roger qui ont précisé nos connaissances sur la réduction du bleu de méthylène par le rein.

G.-H. Roger a utilisé la méthode des fragments d'organes étudiés *in vitro*.

Il a constaté que, si l'on prélève sur l'animal des parcelles de différents tissus et qu'on les mette à l'étuve dans de l'eau bicarbonatée à 5 %, en ajoutant dix gouttes d'essence de cannelle pour éviter toute putréfaction, on observe la réduction rapide du bleu de méthylène ajouté à ces préparations.

Parmi les tissus étudiés *in vitro*, le rein est, avec le cerveau, celui qui le plus rapidement détermine la réduction du bleu. Le foie est plus réducteur que le rein, ou l'est moins, suivant l'espèce animale. Si on prélève le rein plus ou moins longtemps après la mort, le pouvoir réducteur diminue.

G.-H. Roger a vérifié que les agents réducteurs pouvaient être extraits des tissus et notamment du rein. De plus, le chauffage des extraits à 50° ou 60° affaiblit notablement le pouvoir réducteur ; si l'on chauffe pendant une heure au-dessus de 70°, le pouvoir réducteur tombe à un minimum invariable: ceci indique que la réduction n'est plus déterminée que par des substances chimiques et n'est plus en rapport avec des phénomènes physico-chimiques, tels qu'il s'en passe dans le cytoplasme.

Une étude minutieuse de l'influence de la température sur la réduction du bleu de méthylène par le rein avait, dès 1920, amené M. le professeur G.-H. Roger à considérer que la réduction était due à un système chimique qui, dans le protoplasme vivant, était accéléré soit par un ferment, soit par toute autre influence analogue.

3° POUVOIR OXYDORÉDUCTEUR DU REIN.

Dès 1904, Abelous et Gérard, étudiant l'action des macérations aqueuses de rein de cheval sur la morphine et l'oxymorphine, avaient constaté que le rein peut à la fois oxyder la morphine et réduire l'oxymorphine et ils en avaient conclu à l'existence dans cet organe d'un ferment oxydo-réducteur.

Ils avaient observé qu'une macération rénale non bouillie oxyde les nitrites, et se conduit, par conséquent, comme si elle contenait une oxydase, alors que fraîche, la macération rénale réduit au contraire les nitrates en nitrites.

Ils avaient observé également que la macération rénale digérée par la trypsine perd sa propriété réductrice et ne garde que son pouvoir oxydant, alors que la privation d'oxygène entrave l'oxydation et laisse libre la réduction.

Ainsi, les physiologistes étaient nettement orientés vers l'hypothèse de l'existence dans le rein de deux ferments distincts, l'un oxydant, l'autre réducteur. Cette conception nous amène à discuter le mécanisme des oxydations et des réductions au niveau du rein.

II. — LE MÉCANISME DES OXYDATIONS ET RÉDUCTIONS RÉNALES

Nous exposerons d'abord les conceptions classiques sur les ferments oxydants et réducteurs, puis nous rappellerons rapidement les données récentes sur cette question.

A. — *DONNÉES CLASSIQUES SUR LES FERMENTS OXYDANTS ET RÉDUCTEURS*

Les biochimistes admettent l'existence de ferments oxydants et de ferments réducteurs. Les ferments oxydants comprennent les catalases, les peroxydases et les oxydases vraies.

Ces trois groupes de ferments existent dans le rein.

Les catalases ont simplement la propriété de décomposer l'eau oxygénée. Les peroxydases décomposent également le peroxyde d'hydrogène, mais avec production d'un oxygène actif susceptible d'oxyder énergiquement divers accepteurs; enfin les oxydases vraies possèdent la propriété de porter directement l'oxygène de l'air sur les corps auxquels elles s'attaquent : telle est, par exemple, la xanthinoxidase, dont nous avons rappelé l'existence au niveau du rein.

Les travaux poursuivis sur ces diastases oxydantes, depuis les recherches de Gabriel Bertrand, sont en nombre considérable. Les histologistes ont cherché à les localiser dans les cellules, grâce à la technique de Köchlin et Witte (ou Röhmman et Sptizer), ou de Unna (blanc de rongalithe) pour les oxydases, ou encore du réactif de Madelung (benzidine) pour les peroxydases.

On n'a pas manqué d'appliquer ces réactions au niveau du rein et de constater l'existence de ces oxydases dans les cellules du tube contourné.

En réalité, comme nous le font remarquer D. et J. Needham (1926), ces recherches des oxydases dans les tissus nous apprennent peu de chose, si l'on remarque que les mêmes cellules contiennent également des ferments réducteurs.

A côté de ces ferments oxydants, les biochimistes admettent donc également l'existence de ferments réducteurs (désoxydases, réductases, hydrogénases); ces ferments, nous l'avons vu, existent dans le rein.

Il faudrait y ajouter encore les aldéhydases, qui sont susceptibles d'effectuer la réaction dite de Cannizaro. Dans cette réaction, on le sait, l'enzyme agit à la fois comme oxydant et comme réducteur, transformant deux molécules d'aldéhydes en une molécule d'acide et une autre d'alcool. Ce groupe des aldéhydases constitue donc, du point de vue des phénomènes enzymatiques, un groupe intermédiaires entre les processus d'oxydation et ceux de réduction.

En réalité, l'existence de ces deux groupes de ferments dans les cellules pose des problèmes de chimie et de physiologie qui sont assez difficiles à résoudre d'après les théories classiques.

C'est ainsi, par exemple, qu'on s'explique mal les différences entre les propriétés oxydantes et réductrices du rein avant et après chauffage ou digestion par la trypsine. C'est ainsi également qu'on ne comprend guère le paradoxe que nous avons signalé à propos de l'oxydoréduction des corps cétoniques : d'après Snapper, le rein vivant n'oxyde pas l'acide β oxybutyrique et ne réduit pas l'acide diacétique, alors que les macérations rénales effectuent aisément ces transformations.

Sans doute, on avait déjà expliqué par des données purement chimiques l'oxydoréduction du bleu de méthylène. Thunberg avait bien montré que ce corps peut agir comme acceptateur d'hydrogène dans des réactions d'oxydation, et Ahlgren avait généralisé des méthodes d'études basées sur ces conceptions.

B. — NOTIONS PHYSICO-CHIMIQUES RÉCENTES SUR LES PROCESSUS D'OXYDORÉDUCTION

Mais des éclaircissements bien plus importants nous ont été fournis sur les processus oxydoréducteurs qui se passent au niveau du rein, par les récentes données physicochimiques que nous allons maintenant rappeler.

Nous exposerons rapidement l'intérêt que présente pour la physiologie des fonctions internes du rein les données modernes sur le rapport entre les processus d'oxydoréduction et les phénomènes respiratoires, la notion du potentiel d'oxydoréduction des cellules, le rôle du glutathion comme catalyseur cellulaire thermostable, le rapport du pH au rH cellulaire, enfin l'application de ces données récentes à l'élimination de certains colorants par le rein.

a) RAPPORTS ENTRE LES PROCESSUS D'OXYDORÉDUCTION RÉNALE
ET LES PHÉNOMÈNES RESPIRATOIRES.

Dès 1921, notre maître, M. le professeur G.-H. Roger, écrivait : « On peut supposer que, dans le rein, le sang artériel sert essentiellement à fournir les substances qui doivent être rejetées par l'urine et que le métabolisme cellulaire dont l'importance est considérable est un phénomène anaérobie (1). »

Dans les processus cellulaires des mammifères, en effet, ce n'est pas l'oxygène libre moléculaire qui intervient dans la plupart des oxydations, car celles-ci s'accomplissent en anaérobiose. Dans ces conditions, l'oxygène nécessaire à toute oxydation doit nécessairement être pris à des substances susceptibles d'en fournir. En cédant leur oxygène à d'autres corps plus oxydables, ces substances seront réduites. Par conséquent, en anaérobiose, toute oxydation s'accompagne obligatoirement d'une réduction. C'est pourquoi les *oxydations et les réductions qui se passent au niveau de la cellule du tube contourné sont obligatoirement des oxydoréductions*.

Or, ces *oxydoréductions organiques sont essentiellement liées aux phénomènes respiratoires*, c'est-à-dire aux phénomènes les plus intimes de la vie cellulaire. En effet, le processus respiratoire diffère essentiellement des processus de fermentation, bien étudiés *in vitro* par les biochimistes.

Comme le remarquent très justement Waksman et Davison, la respiration se distingue de la fermentation par le fait que dans celle-là l'énergie est fournie par des processus d'oxydation complète, tandis que dans les phénomènes fermentatifs elle résulte de la décomposition de complexes organiques en corps de formules plus simples. Par conséquent, un processus respiratoire d'oxydation libérera toute l'énergie potentielle suivant l'équation :



Au contraire, un processus de fermentation aboutira à la formation de composés renfermant encore un supplément d'énergie potentielle⁹ suivant l'équation :



Les oxydoréductions respiratoires présentent un autre intérêt

(1) G.-H. ROGER : « Recherches expérimentales sur le pouvoir réducteur des tissus » (*Revue de Médecine*, n° 1, p. 9, 1921).

biochimique. Les réductions, que nécessitent précisément les oxydations intracellulaires, constituent la première étape des phénomènes de synthèse, comme l'a bien montré R. Wurmser; cette notion est d'un intérêt capital, puisque *la présence des phénomènes réducteurs au niveau du rein est le témoin des élaborations internes qui s'y produisent.*

b) LA NOTION DE rH.

Tous ces processus oxydoréducteurs se passent en milieu aqueux. Or, une faible quantité d'eau se trouve dissociée non pas seulement en ions, suivant la théorie d'Arrhénius, mais également en molécules H_2 et O_2 , de sorte que le produit $(H_2)^2 \times (O_2) = \text{constante}$.

Cette relation fait comprendre que, si nous plaçons dans l'eau un corps oxydable, il s'emparera d'une quantité plus ou moins élevée de l'oxygène de l'eau, ce qui aura pour effet de libérer une quantité proportionnelle d'hydrogène dans la solution. Par conséquent, la concentration en *molécules* d'hydrogène dans une solution aqueuse constitue un témoin de la force oxydoréductrice qui s'y manifeste. Cette concentration a une pression gazeuse et s'exprime en atmosphère. Elle est ordinairement de l'ordre de 10^{-20} atmosphères.

Si, par analogie avec le pH, on désigne cette pression par son logarithme négatif, on exprime cette pression d'hydrogène en unités rH (Clark). Par conséquent, la définition du rH, d'après Clark, c'est le logarithme de l'inverse de la pression d'hydrogène hypothétique, qui serait théoriquement en équilibre avec un système d'oxydoréduction donné.

D'après cette définition, plus l'affinité du milieu pour l'oxygène est grande, plus le rH du milieu est bas.

Le rH des cellules animales, pour un pH 7, est ordinairement compris, d'après les recherches actuelles, entre 16 et 20.

L'avantage de cette notion, c'est qu'elle permet de préciser quantitativement les processus d'oxydoréduction.

En effet, si l'on met en présence deux milieux où se poursuivent des oxydoréductions s'exprimant par des rH différents, le milieu qui aura le rH le plus faible s'oxydera et, par conséquent, sera réducteur vis-à-vis de celui qui possède un rH plus élevé.

En échelonnant en unités de rH des substances colorantes oxydoréductrices les unes par rapport aux autres, on arrive à établir une liste de ces substances ayant des rH de plus en plus petits.

Voici à ce point de vue, par exemple, une échelle des colorants souvent utilisés en biologie (René Wolff) :

COLORANTS	rH
0, chlorophénol-indophénol	22-23
2,5, dibromophénol-indophénol	21-22
0, crésol-indophénol.....	20-19
0, crésol-2-6 dichloro-indophénol.....	19
1, naphtol 2-acide indophénol sulfonique.....	18-17
Violet de Lauth (thionine).....	17
Bleu de méthylène.....	15
Trétrasulfonate d'indigo.....	14-13
Trisulfonate d'indigo.....	11-10
Disulfonate d'indigo.....	9
Monosulfonate d'indigo.....	8
Phénosafranine.....	7
Vert Janus.....	6
Rouge neutre.....	5

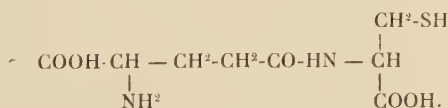
Tout comme le pH, le rH cellulaire est relativement stable. Cette stabilité, la cellule la doit à des systèmes-tampons, en l'espèce des systèmes à équilibre oxydoréducteur qui maintiennent constant leur rH. Dans les cellules vivantes, ce rôle de tampon est joué par différentes substances, en particulier la cystine, en équilibre avec la cystéine, les glucides réducteurs (Jean Geloso et R. Wurmser) et enfin le glutathion.

Nous allons insister surtout sur ce dernier corps, dont l'importance, dans la physiologie des fonctions internes du rein, ne saurait être négligée.

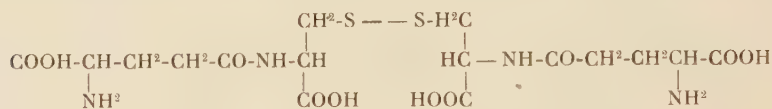
c) RÔLE DU GLUTATHION.

C'est J. de Rey-Pailhade qui, dès 1888, établit l'existence dans les cellules d'un corps sulfuré oxydo-réducteur.

A la suite des recherches d'A. Heffter sur l'équilibre cystéine $\rightleftharpoons$ cystine, et de celles de Meyerhoff sur le corps respiratoire cellulaire, F.-G. Hopkins, en 1921, isola des tissus un dipeptide formé d'une molécule de cystéine unie à une molécule d'acide glutamique. Ce corps, qu'il appela glutathion, possède la formule suivante (d'après J.-H. Quastel, C-P. Stewart et H.-E. Tunnicliffe) :



Cette formule est celle du glutathion réduit (forme sulfhydryle). Mais cette substance peut facilement s'oxyder en se transformant en un disulfure de formule :



On trouvera dans le récent mémoire d'A. Blanchetière, Léon Binet et L. Melon, les données les plus complètes sur les propriétés de ce catalyseur cellulaire thermostable.

Nous renvoyons aux travaux de Fauré-Frémiet, de P.-H. Joyet-Lavergne et A. Giroud pour ce qui concerne la localisation cellulaire de cette substance.

Ce qui nous importe surtout, du point de vue de la physiologie rénale, c'est que le *rein est un des organes les plus riches en glutathion de tout l'organisme*. Seuls deux organes en contiennent davantage : les surrénales, qui en renferment des proportions énormes (comme le laissaient penser les dosages de soufre faits par Loeper et ses collaborateurs : J. Decourt, A. Lesure, H. Olivier, R. Garcin et J. Tonnet, et comme l'ont montré les recherches chimiques d'A. Blanchetière, Léon Binet et L. Melon) et le foie qui renferme un peu plus de glutathion que le rein (310 milligrammes pour le foie, 284 milligrammes pour le rein pour 100 grammes de tissus).

Une pareille teneur du rein en glutathion est bien faite pour attirer l'attention sur l'importance des processus oxydoréducteurs et synthétiques qui se passent au niveau de cet organe. De fait, il suffit de rapprocher les propriétés du glutathion *in vitro* et celles du tissu rénal pour faire comprendre le rôle possible que joue ce catalyseur cellulaire dans les processus d'oxydoréduction de la glande.

In vitro, le glutathion oxydo réduit, suivant le milieu, le bleu de méthylène; la lumière accélère la réduction du bleu pour le glutathion réduit, fait à rapprocher des études de J. Vallot sur l'exaltation des propriétés réductrices du tissu rénal *in vitro* par la lumière solaire.

Enfin, les cyanures inhibent les propriétés oxydoréductrices du glutathion. Or, G.-H. Roger a montré que ce poison empêchait l'oxydoréduction du bleu par le rein *in vitro*. Mais où les propriétés physico-chimiques du glutathion touchent de près aux phénomènes cellulaires, c'est dans les rapports qui unissent le potentiel d'oxydoréduction du milieu où se trouve le glutathion et la concentration en ions H de ce milieu.

En utilisant comme accepteur d'hydrogène une électrode métallique, Dixon et Quastel ont constaté que la variation du potentiel d'oxydoréduction est reliée à la concentration en forme réduite du glutathion et au pH, par la relation suivante, indépendante de la forme oxydée :

$$\pi = \pi_0 + \frac{RT}{F} \log. (H+) - \frac{RT}{F} \log. C.$$

dans laquelle π est le potentiel de réduction observé, π_0 le potentiel de réduction normal et c la concentration en forme réduite R-S H.

d) LE RAPPORT DU pH AU POTENTIEL D'OXYDORÉDUCTION.

On comprend que l'acidité ionique du milieu influe sur le potentiel d'oxydoréduction. Les tampons à rH sont des acides ou des bases dont la partie ionisée est l'élément qui participe à l'équilibre d'oxydoréduction. Par conséquent, l'acidité du milieu, en modifiant la dissociation, influe sur le rH.

En utilisant des solutions de colorants oxydoréducteurs, il est facile de se rendre compte des variations de leur rH en fonction du pH : on trouvera dans les tableaux de Clark, dans les recherches de L. Rapkine, A.-P. Struyk et R. Wurmser les chiffres de rH de ces colorants, correspondant aux variations du pH.

Les recherches de ces auteurs, celles de P.-H. Joyet-Lavergne, de D. et J. Needham, de Mathilda Brooks, de Reiss, de Maurice Parat, d'Aubel, Mauriac et Aubertin, ont bien montré l'influence des variations de pH sur l'oxydoréduction des cellules végétales ou animales.

Nous avons, en collaboration avec M. René Wolff, étendu ces notions à la physiologie rénale.

e) RECHERCHES SUR LE POUVOIR OXYDORÉDUCTEUR DU REIN ÉTUDIÉ A L'AIDE DES COLORANTS UTILISÉS POUR LA MESURE DU rH. INFLUENCE DU pH.

Nous avons rapporté à la Société de Biologie, en collaboration avec M. René Wolff, les recherches que nous avons effectuées à ce sujet.

Dans notre chapitre des « Méthodes d'études des fonctions

internes du rein », nous avons montré comment, *in vitro*, on peut déjà apprécier l'influence du pH et de la tension d'hydrogène sur les phénomènes réducteurs produits par le tissu rénal.

Si l'on veut bien se reporter aux expériences si instructives d'Aubel, Aubertin et Mauriac et à celles que nous avons poursuivies personnellement, on constatera que la réduction du bleu de méthylène est d'autant plus rapide que le pH du milieu est plus élevé et qu'elle s'effectue dans un temps d'autant plus court que le milieu est plus pauvre en oxygène.

Avec M. René Wolff, nous avons désiré confirmer ces recherches par des expériences *in vivo*.

Dans ce but, nous avons employé des colorants susceptibles de servir pour la mesure du rH. Voici la technique que nous avons employée et les résultats que nous avons obtenus :

1° COLORANTS UTILISÉS. — Nous avons utilisé le bleu de méthylène, la thionine, le bleu de foluidine, le vert Janus, l'indigo, le bleu Nil, la phénosafranine, le rouge neutre, dont les rH s'échelonnent entre 3 et 15. Pour chacun, nous mesurons dans l'urine son rapport de réduction, tandis que nous déterminons le pH électrométriquement.

2° MESURE DU RAPPORT DE RÉDUCTION. — Nous prendrons comme exemple de mesure le rapport de réduction du bleu de méthylène.

a) *Mesure du colorant dans l'urine fraîche* (bleu préformé). — On compare au colorimètre un échantillon de l'urine avec une solution-étalon de bleu; pour permettre une comparaison précise avec la teinte verdâtre de l'urine, il est nécessaire d'ajouter à cette solution-étalon un nombre variable de gouttes d'une solution concentrée de bleu de bromothymol, dont la coloration jaune orangé dans l'eau distillée est très comparable à celle de l'urine.

b) *Mesure du colorant dans l'urine oxydée* (bleu révélé ou bleu total). — On prélève un autre échantillon de la même urine, on le porte à l'ébullition avec une quantité connue d'acide acétique et d'eau oxygénée, puis on compare au colorimètre l'urine oxydée avec un étalon. On obtient ainsi un chiffre qui exprime le bleu total de l'urine.

Le rapport bleu total/bleu préformé constitue le rapport de réduction. Certaines urines sont complètement décolorées lors de leur émission : le rapport de réduction est alors infini.

3° MESURE DU pH. — L'urine étant fortement teintée par le colo-

rant éliminé, il est impossible d'effectuer une mesure colorimétrique du pH. Toutes nos mesures ont donc été effectuées par la méthode électrométrique avec l'électrode à quinhydrone et, dans le cas des urines très alcalines, avec l'électrode à l'hydrogène.

Résultats. — A) Certains colorants, intéressants par leur rH ne sont pas utilisables pour l'étude du pouvoir oxydoréducteur du rein. C'est ainsi qu'après essai sur le cobaye, la phénosafranine nous a semblé trop toxique pour être facilement utilisée. Le vert Janus, le sulfo-indigotate de soude, le bleu Nil, s'ils sont pris par ingestion, sont mal décelables dans l'urine. Par contre, le bleu de méthylène, le bleu de toluidine, la thionine, le rouge neutre, donnés par ingestion, colorent fortement les urines sans léser le rein et sont, chez l'homme, d'un emploi très pratique.

B) Les substances contenues dans l'urine normale ne sont pas susceptibles, dans les limites physiologiques du pH urinaire, de faire subir aux colorants employés une oxydoréduction comparable à celle que détermine le passage des colorants par le rein. Nous avons fait ingérer à des sujets normaux à jeûn 10 centigrammes de bleu de méthylène et 8 grammes de bicarbonate de soude ; les urines ont été incolores. Si on prend, par ailleurs, les urines de ces sujets en dehors de toute ingestion de bleu, et qu'on y ajoute du bleu de méthylène et du bicarbonate de soude, on n'observe à peu près aucune décoloration.

C) L'oxydoréduction intervient pour les colorants dont le rH est voisin de celui du bleu de méthylène (14,5). La thionine et le bleu de toluidine, qui ont un rH très voisin, sont aussi facilement oxydés, et réduits, au niveau du rein, que le bleu de méthylène. Par contre, le rouge neutre, dont le rH est de 5,8, ne subit pas d'oxydoréduction au niveau du rein.

Après ces recherches préliminaires, nous nous sommes attaché à préciser *l'influence du pH sur l'oxydoréduction rénale*.

Nos recherches ont été poursuivies à l'aide du bleu de méthylène, de la toluidine, de la thionine et du rouge neutre.

1° *Bleu de méthylène.* — Linossier et Barjon avaient vu que, dans les urines alcalines, le bleu est principalement à l'état de chromogène. Leurs expériences avaient été cependant critiquées par Achard et Castaigne, Albarran. Cette incertitude s'explique par ce fait qu'à cette époque on ne mesurait pas l'acidité actuelle. Nous avons vérifié que l'ingestion de bicarbonate de soude augmente la

proportion du chromogène. De plus, nous avons constaté que l'ingestion de chlorure d'ammonium, qui abaisse fortement le pH urinaire, diminue le taux du leuco-dérivé. Afin de préciser le rôle du pH dans l'élimination du chromogène, nous avons déterminé, chez plusieurs sujets normaux, le rapport de réduction pour les pH variant de 5,13 à 8. Nous donnons ici nos résultats.

Il résulte tout d'abord des chiffres que nous donnons que la proportion de chromogène est indépendante de la concentration totale en bleu de méthylène. Il faut remarquer cependant que nous n'avons

pH	Bleu de méthylène préformé	Bleu de méthylène total	Rapport
Sujet C.			
5,13	0,023	0,062	2,7
5,25	0,055	0,375	6,8
5,32	0,03	0,114	3,8
5,32	0,088	0,440	5
5,60	0,008	0,052	6,7
5,65	0	0,195	∞
5,90	0,028	0,375	13,4
7,30	0	0,428	∞
Sujet W			
5,35	0,014	0,087	6,2
5,42	0,014	0,135	9,6
5,60	0,022	0,187	8,5
6,30	0,009	0,166	17,8
6,70	0	0,166	∞
Sujet 8,			
5,3	0,277	0,413	1,49
5,6	0,268	0,270	1
5,9	0,04	0,062	1,55
8	0	0,21	∞
Sujet 1.			
5,4	0,106	0,175	1,68
5,42	1,7	2,2	1,3
5,7	0,136	0,180	1,3
5,8	0,24	0,50	2,08
Sujet 9.			
5,45	0,054	0,161	2,9
5,57	0,268	0,512	1,907
5,6	0,253	0,731	2,89
5,6	0,059	0,209	3,7
5,65	0,413	0,826	2
5,72	0,064	0,174	2,77
5,80	0,038	0,246	6,34
5,82	0,010	0,075	7
6,0	0,026	0,166	6,33
6,3	0,082	0,7	8,52
6,6	0	0,035	∞
7,0	0	0,051	∞
7,40	0	0,405	∞

jamais eu affaire à des concentrations faibles en bleu de méthylène total. Au contraire, le rôle du pH est prépondérant. On observe dans tous les cas, lorsque le pH des urines dépasse 6,3, que tout le bleu est éliminé à l'état de leucobase. A un pH inférieur à 6,3, on trouve

des proportions variables de bleu et de leuco-dérivé. Ces proportions sont, dans leur ensemble, assez voisines à pH égal chez le même sujet. En comparant, chez différents sujets, le rapport de réduction pour des pH voisins, on peut observer cependant des variations plus importantes. Par exemple, pour des pH de 5,40-5,32-5,42-5,45, on trouve des rapports de réduction de 1,68-3,8-9,6-2,91. Lorsque le pH s'élève de 5 à 8, la proportion relative de chromogène augmente parallèlement. Ce parallélisme est encore plus net lorsqu'on compare les urines émises par le même sujet (sujet 9) : chez ce sujet, lorsque le pH varie entre 5,45 et 5,72, le rapport de réduction varie de 2 à 4; entre 5,80 et 6,30, il varie de 6 à 8, et, à partir de pH 6,6, le rapport de réduction est infini, c'est-à-dire que tout le bleu est à l'état de chromogène.

Afin de connaître le rôle spécifique du colorant dans la production du chromogène, nous avons fait quelques essais avec le bleu de toluidine, la thionine, le rouge neutre. Voici les résultats obtenus.

2° *Bleu de toluidine :*

pH.....	5,45	5,9	9,3	9,3
Bleu préformé.....	0,358	0,3	0	0
Bleu total.....	0,358	0,3	0,145	0,120
Rapport.....	1	1	∞	∞

3° *Thionine :*

pH.....	5,3	5,3	8,0
Thionine préformée.....	0,06	0,047	0
Thionine totale.....	0,06	0,071	0,06
Rapport.....	1	1,5	∞

4° *Rouge neutre.* — En solution acide et en solution alcaline, on retrouve tout le rouge neutre à l'état oxydé.

Il résulte de ces examens préliminaires que la production du chromogène dépend également du rH du colorant utilisé. En effet, le rH du bleu de méthylène et du bleu de toluidine est, pour les pH physiologiques, entre 13 et 15. Ces résultats s'accordent avec les résultats publiés par Aubel, Aubertin et Mauriac pour les rH du tissu rénal broyé. Celui de la thionine est très voisin, entre 14 et 16 environ. Aussi semble-t-il que l'oxydoréduction se fasse avec la même facilité en présence de ces trois colorants. Au contraire, le rH du rouge neutre est à 5,8. Il apparaît entièrement oxydé. Ainsi, le pouvoir oxydoréducteur du rein, pendant la diurèse, atteint un rH aux environs de 13 à 15 à pH acide; à un pH dépassant 6,6 le rH baisse, mais reste toujours au-dessus de 5,8.

CONCLUSIONS.

Nos recherches personnelles, poursuivies en collaboration avec M. René Wolff, précisent donc les conditions de l'oxydoréduction au niveau du rein, d'après les données modernes sur le rH cellulaire.

Il est probable qu'en pathologie ces données nouvelles sur les fonctions internes du rein présenteraient un certain intérêt. Récemment Aubel, Aubertin et Mauriac ont rapporté des expériences sur la vitesse des processus d'oxydoréduction chez les lapins néphrétiques. Ils constatent qu'après administration de nitrate d'urane, surtout si la néphrite expérimentale est chronique, le taux d'oxydoréduction diminue beaucoup.

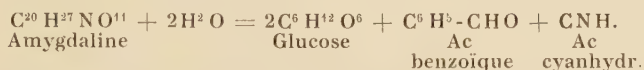
On peut donc dire qu'à l'heure actuelle les connaissances que nous possédons sur les fonctions oxydoréductrices du rein sont assez complètes et que l'exploration de ces fonctions peut constituer, aussi bien en physiologie qu'en clinique, un domaine plein de ressources.

IV. — FONCTIONS D'HYDROLYSE

Nous avons consacré un chapitre aux enzymes du rein; nous y avons exposé que presque tous les enzymes du rein, en dehors des ferments oxydoréducteurs et glycolytiques pouvaient être considérés comme des diastases hydrolysantes.

Nous avons rappelé que le rein renferme des éthérases (lipase, phosphatase, sulfatase, etc...), des carbo-hydrases (amylase, invertase, nucléosidase, glucosidase), enfin des protéases (ferments protéolytiques, arginase, asparaginase, histozyme, enzymes autolytiques).

Tous ces ferments déterminent un dédoublement des substances qu'ils attaquent, avec fixation d'eau, suivant le processus bien connu de l'hydrolyse, dont l'exemple classique est fourni par l'action de l'émulsine sur l'amygdaline :



Cet exemple de l'hydrolyse de l'amygdaline n'est pas déplacé dans notre étude de physiologie rénale car, dès 1901, E. Gérard a montré que le rein renfermait un ferment susceptible de dédoubler ce glucoside.

A côté de ses propriétés hydrolytiques caractérisées, le rein possède encore le pouvoir de rompre un certain nombre de liaisons, probablement par hydrolyse. Cette fonction interne joue certainement un rôle dans la façon dont le rein débarrasse le sang de certains éléments. C'est ainsi que, dans le plasma, la bilirubine se trouve engagée dans une combinaison albuminoïdique dont le rein la sépare très aisément (G.-H. Roger) (1).

Le rein est encore capable de dégager du sang des matières colorantes artificiellement introduites dans l'organisme et qui, comme on le sait, sont très facilement adsorbées par les protéines du plasma.

Il est permis de se demander si certains des métaux lourds qui

(1) G.-H. ROGER : *Traité de Physiologie normale et pathologique*, t III, p. 60. Masson, édit., 1928.

peuvent circuler dans le sang sous forme d'albuminates, par exemple les albuminates mercuriques, ne sont pas dégagés de leurs combinaisons au niveau du rein, et si ce n'est pas pour cette raison que le rein se trouve souvent lésé par eux de façon assez élective.

Parmi les fonctions hydrolysantes proprement dites du rein, nous en distinguerons deux groupes : celles qui ont un intérêt jusqu'ici purement expérimental, et celles qui rentrent probablement parmi les fonctions internes courantes du rein.

Nous ne nous attarderons pas sur l'*hydrolyse expérimentale* de nombreuses substances obtenues à l'aide de pulpes rénales. E. Gérard (1902) poursuit à ce sujet une série de recherches : il a montré que la pulpe rénale hydrolyse avec facilité le gaïacol, le salol, l'acide oxalurique. Gonnerman, à la même époque, observait que le rein hydrolyse différentes amides : formamide, benzamide, salicylamide, etc...

Plus intéressantes, au point de vue physiologique, sont les *actions hydrolytiques qui peuvent intervenir dans le fonctionnement normal du rein*.

Nous ne reviendrons pas sur le dédoublement de l'acide hippurique par l'histozyme, ni sur l'hydrolyse des composés sulfoconjugués ou phosphorés organiques qui aboutissent à la libération d'acide sulfurique et phosphorique, mais nous insisterons particulièrement sur l'hydrolyse par le rein des lipides, des glucides, des protides.

A. — ACTION DU REIN SUR LES LIPIDES

Nous avons, tout au début de ce mémoire, rappelé que le rein était capable d'augmenter les quantités de cholestérine dans le sang qui passe à travers son parenchyme (H. Colombiès, Grigaut et Yovanovitch.)

Sur les graisses neutres, le rein paraît avoir une action complètement différente : il est susceptible de les éliminer et de les détruire.

La *fonction excrétrice des graisses neutres* est actuellement bien connue. Claude Bernard l'avait signalée comme une curiosité pathologique, et l'on trouvera dans la thèse de Robert Pierret d'intéressants détails cliniques sur ces lipuries.

Chez les mammifères carnassiers, l'élimination des graisses par le rein constitue une fonction normale. Ce sont les travaux récents

de J. Millot, sur l'histologie des reins du chien, du chacal, du lynx, du chat, du furet qui ont démontré cette fonction éliminatrice.

Les capillaires du rein montrent souvent, chez les carnassiers, des sphérules grasses, tantôt très fines, tantôt très volumineuses, qui pénètrent dans l'épithélium rénal, s'y accumulent pendant un temps variable et tombent ensuite dans la lumière du tube urinifère.

En collaboration avec M. Henri Bénard, nous avons vérifié expérimentalement cette fonction d'élimination des graisses par le rein du chien. Nous avons perfusé des reins de chien, suivant la technique que nous avons décrite, avec du sang contenant en émulsion très fine de l'huile colorée par le Soudan à saturation. Nous avons observé que l'urine sécrétée au cours de cette perfusion contenait régulièrement une quantité importante de fins globules graisseux colorés rouge.

Mais, à côté de cette fonction excrétrice, le rein possède une *fonction interne de destruction des graisses* ; ce sont les travaux de G.-H. Roger et Léon Binet qui ont précisé nos connaissances sur ce point. Ces auteurs prélèvent différents organes d'un chien sacrifié quatre heures après un repas riche en matières grasses. Une partie des organes est immédiatement stérilisée ; une autre est conservée dix-huit heures à 38°, après adjonction d'eau chargée de fluorure de sodium pour éviter la putréfaction.

Dans les échantillons ainsi conservés, on trouve régulièrement une diminution de la graisse. C'est le poumon qui, comme on le sait, détruit le plus vite les graisses. Dans les conditions expérimentales où se sont placés les auteurs, le foie, le poumon et les ganglions mésentériques détruisent seuls les graisses plus vite que le rein, en en faisant disparaître respectivement 41, 39 et 34 %. Mais le rein vient encore en bonne place avec le pancréas, ces deux organes faisant disparaître dans le même temps 31 % des graisses qu'ils renferment, et distançant de très loin la rate, les muscles et le cerveau, qui n'en détruisent respectivement que 17, 12 et 9 %.

M. le professeur G.-H. Roger et Léon Binet ont précisé que cette destruction des graisses était due à un ferment soluble, conception qui a été depuis reprise par les auteurs allemands, comme nous allons le rappeler.

Nous nous sommes demandé, en collaboration avec M. Léon Binet et M. René Fabre, si cette fonction lipodiérétique pouvait être mise en évidence dans le rein vivant. Dans ce but, nous avons perfusé des reins de chiens avec du sang additionné d'une émulsion fine de graisses iodées (émulsion de lipiodol).

Dans ces conditions, nous avons observé que le rein attaque la graisse iodée et met de l'iode en liberté. Cet iode peut passer dans l'urine sécrétée par le rein perfusé. Voici une de nos expériences :

Perfusion de rein de chien (31 mai 1928) :

Au sang citraté de perfusion, on ajoute 2 centimètres cubes d'émulsion de lipiodol (dans 400 centimètres cubes de sang).

Volume d'urine recueilli : 20 centimètres cubes.

Iode contenu dans le volume recueilli : 0 gr. 0003, soit 15 milligrammes par litre.

Les recherches histologiques de Jean Verne viennent de préciser, d'ailleurs, le siège et le processus histochimique de cette destruction des lipides au niveau du tube urinifère. Cet auteur a montré que les enclaves graisseuses ou lipidiques du rein contiennent des substances à fonction aldéhydique, libérées au cours de la fixation par les chlorures de platine ou de mercure. Ces substances font partie du métabolisme normal des corps gras, et spécialement des glycérides et des phosphatides, aux dépens desquels elles semblent se produire par oxydation ; en particulier elles se forment abondamment dans certaines régions du tube urinifère.

Tout récemment ces recherches sur la destruction des graisses par le rein ont été reprises par l'école allemande, en particulier par P.-H. Rona et ses collaborateurs, H. Petow, H. Schreiber, A. Haas et A. Lasnitzki.

Ces auteurs ont porté toutes leurs recherches sur la lipase rénale, c'est-à-dire sur le ferment qui est susceptible de dédoubler certains triglycérides, telle la tributyrine. Leurs recherches sont donc beaucoup plus limitées que les études poursuivies sur la lipodiérèse et ne concernent que des processus de lipolyse.

Rona et Haas ont observé qu'on peut extraire du rein, par la solution de Ringer, une lipase dont le pH optimum est 7,8.

Les données les plus intéressantes de ces auteurs concernent l'action des substances toxiques sur cette lipase rénale. Peter Rona et ses élèves avaient montré que la lipase du sérum sanguin perdait son activité sous l'influence de la quinine et de l'atoxyl. D'autre part, le même auteur avait révélé que la lipase pancréatique est inhibée par la quinine, mais non par l'atoxyl. Le foie enfin contient une lipase qui est détruite par l'atoxyl, mais pas par la quinine.

La lipase présente dans le rein possède des propriétés semblables à celle du foie. Elle n'est pas affectée par la quinine, mais l'atoxyl, à la dose de 0,00005 milligrammes dans 25 centimètres cubes du

volume total de la solution, produit au bout d'une heure l'inhibition de son activité. Cet effet toxique est d'ailleurs réversible et cesse après la dialyse de l'atoxyl.

Les recherches des physiologistes allemands ont été confirmées en Amérique par W.-E. Levins et S. Gianelli et par H.-M. Noyes et K.-G. Falk.

Les recherches de l'école allemande sur cette fonction interne du rein ont entraîné des applications cliniques. T.-P. Rona et Lasnizki ont donné des méthodes très simples pour rechercher dans le sérum la présence de lipase rénale. Ces auteurs affirment qu'au cours de certaines néphrites la lipase du rein passe dans le sérum, où elle peut être mise en évidence grâce à sa résistance à l'atoxyl.

Les recherches des auteurs allemands ont d'ailleurs été confirmées au Danemark par Edmund Polack.

B. — ACTION DU REIN SUR LES GLUCIDES

Les glucides constituent par excellence des réservoirs d'énergie dont l'organisme peut facilement disposer. On sait avec quelle intensité la contraction musculaire utilise le glucose. Or, les fonctions internes du rein semblent comporter une utilisation d'énergie considérable, si l'on en juge par les échanges gazeux qui se passent au niveau de cette glande et également par la consommation du glucose à son niveau.

Dès le début de ce mémoire, nous avons rappelé que la veine rénale contenait beaucoup moins de glucose que l'artère. Or, le glucose n'est pas le seul hydrate de carbone que la glande rénale soit susceptible d'attaquer. Elle semble capable d'utiliser un nombre considérable des glucides : glycosides, nucléosides, polysaccharides, hexoses variés.

a) *HYDROLYSE DES GLUCOSIDES ET NUCLÉOSIDES.*

E. Gérard a montré que l'extrait aqueux des reins enlevés hydrolyse la salicine et l'amygdaline.

Les nucléosides sont également attaqués par le rein, qui les transforme en ribose et adénine (P.-A. Levene). On peut extraire de l'organe la nucléosidase qui effectue cette hydrolyse.

b) *HYDROLYSE DES POLYSACCHARIDES
ET DES DISSACCHARIDES.*

En étudiant les enzymes du rein, nous avons rappelé que l'amy-lase existait en abondance dans le tissu rénal et passait dans les urines. Nous avons donné quelques arguments qui laissent penser que l'amy-lase est simplement éliminée par le rein, et ne constitue pas, à proprement parler, un ferment propre à cette glande.

Le nombre de saccharides que le rein peut hydrolyser est considérable. E. Gérard a montré que le glycogène était attaqué par la pulpe rénale. L'amylose est également très facilement hydrolysé par le rein.

C'est également E. Gérard qui a observé le dédoublement du lactose par la pulpe rénale : il a constaté la formation de glucose et de galactose, caractérisés par leurs osazones.

Dans nos recherches avec M. le professeur G.-H. Roger sur l'hydrolyse du saccharose, nous avons montré comment le rein du chien pouvait attaquer ce dissaccharide.

Enfin le rein est capable de dédoubler les molécules hydrocarbonées engagées dans certains complexes. C'est ainsi que Carl Neuberg et Martin Behrens ont trouvé dans le rein une saccharose-phosphatase qui hydrolyse les saccharo-phosphates pour libérer l'acide phosphorique et le dissaccharide.

c) *DESTRUCTION DES HEXOSES.*

Non seulement le rein utilise le glucose *in vivo*, mais il est très facile de montrer *in vitro* son pouvoir glycolytique.

Pierre Mauriac et L. Servantie, qui se sont attachés à l'étude du pouvoir glycolytique des organes, ont montré que le rein, comme le tissu pulmonaire, possède un pouvoir glycolytique très marqué.

Pour J.-R. Irving, le tissu rénal *in vitro* autolyse le glucose en anaérobiose et serait incapable de l'autolyser dans le vide. Il est donc probable que le mécanisme de destruction du glucose dans le rein relève de processus respiratoires et non de phénomènes fermentatifs : nous avons exposé au chapitre précédent les différences biochimiques qui séparent ces deux opérations.

Le glucose n'est pas le seul hexose que le rein puisse transformer. S.-J. Steinberg a montré qu'il détruit le lévulose aussi facilement

que le glucose, se rapprochant ainsi du muscle, du foie et du poumon, et se différenciant d'autres tissus, tels le tissu cardiaque et le tissu pancréatique, qui ne sont pas capables d'autolyser le lévulose.

Par quel mécanisme se fait la destruction du glucose au niveau du rein? Il est probable que le processus glycolytique diffère assez peu de celui qu'on observe dans d'autres tissus, en particulier dans le tissu musculaire, où la glycolyse a été si bien étudiée.

Trois ordres de recherches plaident en faveur de cette conception: celles de J.-S. Ashby, celles d'Irving, enfin l'action du rein sur les produits de dédoublement du glucose.

On sait le rôle de l'insuline dans la destruction du glucose au niveau du muscle. Or, J.-S. Ashby a montré que le rein retient l'insuline chez l'animal normal, et qu'elle disparaît de son tissu chez l'animal dépancréaté.

Irving étudiant, *in vitro*, le métabolisme du glucose dans le tissu rénal, observe qu'il se produit de l'acide lactique et probablement de l'hexose-diphosphate, substance dont on retrouve constamment la présence parmi les produits formés par le muscle aux dépens du glucose. Cette formation d'acide lactique est inhibée par le cyanure ou l'absence d'oxygène, ce qui achève de rapprocher la glycolyse rénale de la glycolyse musculaire.

D'ailleurs, les processus d'oxydation des hydrates de carbone semblent être assez semblables dans tous les tissus, si l'on en croit Carl Oppenheimer. On trouvera dans son traité de biochimie un schéma très clair de la dégradation du glucose dans les tissus. Or, il est frappant de constater que, parmi les différentes substances qui prennent naissance dans la dégradation du glucose, il en est beaucoup que le rein est capable d'attaquer. C'est ainsi, par exemple, que l'acide fumarique (qui constitue probablement l'une des étapes de la dégradation des hydrates de carbone) peut être transformé par le rein en acide malique à l'aide d'un ferment soluble, la fumarase.

Ainsi le rein possède toute une série de fonctions hydrolytiques dont l'effet aboutit à la destruction profonde des hydrates de carbone, depuis les molécules les plus compliquées, telles celles des nucléosides et des polysaccharides, jusqu'aux hexoses et à leurs produits de dégradation.

Il est probable que cette fonction interne du rein se trouve étroitement liée à d'autres processus de synthèse ou de destruction qui se passent dans la glande rénale.

C. — ACTION DU REIN SUR LES PROTIDES

Nous serons brefs sur ce chapitre, dont nous avons donné les principaux éléments en étudiant les enzymes du rein. On sait, depuis Abderhalden, que les sucs d'expression du rein détruisent les protides plus avant même que certains ferments digestifs. Nous avons rappelé l'état actuel de nos connaissances sur les protéases rénales ; nous avons noté également que le rein peut attaquer l'arginine, l'asparagine, et nous avons montré que ces processus constituaient sans doute des fonctions internes d'un intérêt considérable pour la physiologie normale du rein. Il est même possible que cet organe s'attaque à des substances azotées plus simples encore : c'est ce que nous laissent à penser les recherches déjà anciennes de Gonnerman sur l'hydrolyse par le rein de la formamide, de la benzamide, de la salicylamide, de la formanilide et de la benzanilide.

En conclusion, le rein possède des fonctions d'hydrolyse extrêmement puissantes et variées. Certaines d'entre elles jouent certainement un rôle extrêmement important dans le fonctionnement physiologique du rein. Il est donc infiniment probable que cet organe constitue pour l'organisme, en quelque sorte, un gardien vigilant qui ne laisse pas sortir les molécules complexes sans leur avoir fait subir une dernière désintégration. Il est, de plus, infiniment probable qu'à la faveur de ces hydrolyses, la glande rénale procède à de nombreuses et importantes synthèses.

V. — FONCTION DE DESTRUCTION DES CORPS CÉTONIQUES

CÉTODIÉRÈSE RÉNALE

I. — HISTORIQUE

C'est l'honneur de M. le professeur J. Snapper, d'Amsterdam, d'avoir décrit tout récemment cette nouvelle fonction interne du rein, dans une série de mémoires dont la portée physiologique est considérable et dont les conséquences cliniques apparaissent plus importantes encore.

S'attaquant d'abord à un problème chimique extrêmement délicat, J. Snapper, en 1926, publie, en collaboration avec A. Grunbaum, un procédé de dosage précis de l'acide β -oxybutyrique dans le sang, le foie, le muscle et le rein.

Puis il reprend, en 1927, les expériences classiques d'Embden et Michaud, de Dakin et Wakemann, de Friedmann et Maase, sur la destruction des corps cétoniques par le foie.

Contrairement aux conclusions de ces auteurs, admises jusqu'ici par tous les physiologistes et tous les cliniciens, il démontre que *le foie est incapable de détruire les corps cétoniques*.

Enfin, en 1927-1928, en collaboration avec A. Grunbaum et J. Neuberg, il montre que *seuls les reins et les muscles détruisent l'acide diacétique et l'acide β -oxybutyrique*, le rein ayant à lui seul un pouvoir destructeur aussi marqué que tout le train postérieur d'un animal.

Ses recherches s'appuient sur des données expérimentales nombreuses et précises.

II. — MÉTHODES D'ÉTUDES

Pour arriver à ces intéressants résultats, J. Snapper et ses élèves ont été obligés de mettre au point des techniques chimiques de dosage des corps cétoniques et des méthodes physiologiques de perfusion d'organes.

1° TECHNIQUES CHIMIQUES.

On possédait de bonnes méthodes de dosage des corps acétoniques, en particulier celle de Van Slyke et celle d'Engfeldt.

Ces méthodes ont d'ailleurs été perfectionnées par Marriott et par Sassa. En s'inspirant de ces diverses techniques, J. Snapper et A. Grunbaum ont mis au point une technique qui permet un dosage précis de l'acide β -oxybutyrique dans le foie et les muscles. On se débarrasse des hydrates de carbone par le mélange sulfate de cuivre-eau de chaux (après défécation à l'acide sulfotungstique). L'oxydation de l'acide β -oxybutyrique se fait à l'aide du bichromate, suivant le principe de Shaffer et Engfeldt. L'acétone produite est redistillée et dosée à l'état de sel mercuriel suivant Van Slyke.

Il n'est pas inutile d'insister longuement sur ces détails de technique, car bien des données classiques sur la destruction des corps cétoniques au niveau du foie, par exemple, reposent sur de mauvais dosages.

2° MÉTHODES PHYSIOLOGIQUES.

Dans toutes ses recherches Snapper et ses collaborateurs se sont servis de la méthode des perfusions. Ils ont perfusé leurs organes, à l'aide de l'appareil d'Emden, avec du sang auquel il ajoutent des corps cétoniques en quantité connue. Ils ont ainsi perfusé le foie, le rein, le train postérieur d'animaux, enfin des organes presque uniquement formés de muscles, telle la langue.

III. — CRITIQUE DES DONNÉES CLASSIQUES SUR LE RÔLE DU FOIE

La majorité des physiologistes, à l'heure actuelle, admet que le foie arrête, réduit et détruit les corps cétoniques.

La *fonction d'arrêt* résulte d'expériences classiques d'Emden et Michaud.

La *fonction de réduction* des corps cétoniques repose sur les expériences de Dakin et Wakemann, qui ont constaté que le foie réduisait l'acide diacétique en acide β -oxybutyrique.

La fonction d'oxydation du foie a été établie, dès 1906, par Embden, Salomon et Schmidt : ces physiologistes ont vu que l'acide β -oxybutyrique qui traverse le foie se transforme en partie en acide diacétique.

Ces phénomènes d'oxydoréduction réversible ont été confirmés par Friedmann et Maase, qui ont admis l'existence dans le foie d'une cétoréductase.

Enfin, *le pouvoir de destruction* des corps cétoniques par le foie repose sur les vieilles expériences d'Embsden et Almalgia. Ces auteurs avaient constaté que le foie est capable de produire des corps cétoniques, particulièrement si l'animal en expérience était en état d'acidose, et que, de plus, il était capable de détruire ces corps.

Hürthle avait confirmé cette fonction de destruction des corps cétoniques par le foie et la rate, fonction qui disparaîtrait sous l'influence de l'intoxication phosphorée ou chloroformique.

Enfin Priham, en janvier 1912, reprenant les expériences d'Embsden, confirmait la destruction de l'acide β -oxybutyrique par le foie.

Nous ne tenons pas compte des expériences de Magnus Lévy, qui reposent non pas sur des perfusions d'organes, mais sur des analyses d'urines après ingestion de corps cétoniques.

Ces derniers travaux méritent d'être complètement révisés, et nous allons rappeler rapidement les nouvelles conclusions de Snapper et de ses élèves.

1° *Fonction d'arrêt.* — Snapper confirme que le foie possède une fonction d'arrêt sur les corps cétoniques. Si l'on perfuse un foie avec de l'acide diacétique ou de l'acide β -oxybutyrique, le parenchyme hépatique en retient des quantités telles que, si l'on se contente de doser ces corps dans le sang de perfusion, on peut être amené à conclure, comme Pribram, que le foie détruit les corps cétoniques. Mais si, au contraire, on réduit le foie perfusé en pulpe fine et qu'on dose les corps cétoniques retenus dans la glande, on constate qu'on retrouve non seulement tous les corps cétoniques ajoutés au sang de perfusion, mais encore des quantités supplémentaires qui sont produites par le foie.

2° *Fonction d'oxydoréduction.* — Snapper confirme l'existence au niveau du foie d'une fonction oxydoréductrice des corps cétoniques. Si l'on perfuse la glande hépatique avec de l'acide diacétique, on observe une transformation de 50 à 60 % de cet acide en acide β -oxybutyrique.

Si l'on perfuse le foie avec de l'acide β -oxybutyrique, 16 à 33 % de ce corps sont oxydés et transformés en acide diacétique.

3° *Fonction de destruction.* — Par contre, Snapper controuve complètement les résultats classiques concernant la fonction de destruction du foie.

Tous les résultats obtenus par Embden, Friedmann et Maase, Pribram, etc., proviennent de mauvaises techniques chimiques. Certains de ces auteurs n'ont pas tenu compte des causes d'erreur apportées dans les dosages par le glycogène hépatique; d'autres se sont contentés, comme Pribram, de doser les corps cétoniques à l'entrée et à la sortie du foie et ne se sont pas aperçus que la diminution de ces corps dans le sang de perfusion tenait simplement à leur fixation au niveau du foie.

Les dosages très précis de J. Snapper et A. Grunbaum permettent de conclure que non seulement le foie ne détruit ni l'acide diacétique ni l'acide β -oxybutyrique, mais que bien souvent on trouve ce corps, après perfusion, en plus grande quantité qu'avant passage à travers la glande.

Dans ces conditions, où donc a lieu la destruction des corps cétoniques ?

C'est à nos yeux une découverte physiologique d'une grande portée que Snapper a faite, en situant dans le rein et les muscles le siège de la cétodiérèse.

IV. — CÉTODIÉRÈSE RÉNALE

Le rôle du rein est, en effet, complètement différent de celui du foie.

A. — *Fonction de fixation.*

Le rein, tout comme le foie, est susceptible de fixer les corps cétoniques. Mais, comme le poids du rein est très inférieur à celui du foie, les corps cétoniques qu'on retrouve en broyant le rein après perfusion sont en assez faible quantité. Cependant, en opérant la perfusion sur des reins très gros (reins de veau), on constate qu'un peu d'acide β -oxybutyrique se fixe dans l'organe et peut être retrouvé à l'analyse chimique.

B. — *Fonction oxydoréductrice.*

Contrastant avec l'action oxydoréductrice du foie, le rein ne possède absolument aucun pouvoir de réduction de l'acide diacétique ni d'oxydation de l'acide β -oxybutyrique.

A ce point de vue, Snapper a fait une remarque extrêmement curieuse. Alors que le rein vivant ne possède absolument aucune fonction oxydoréductrice, le tissu rénal bouilli réduit 50 % de l'acide diacétique qu'on y ajoute.

L'oxydoréduction des corps cétoniques peut donc être le résultat de simples processus physico-chimiques dans lesquelles n'interviennent ni la cellule vivante ni les diastases qu'elle sécrète.

C. — *Fonction de destruction.*

Par contre, le rein vivant, perfusé avec du sang dans de bonnes conditions, détruit les corps cétoniques en quantité importante.

Qu'on perfuse un rein de carnivore (chien), d'herbivore (brebis, veau), d'omnivore (porc), on constate toujours une destruction importante de l'acide diacétique ajouté au sang de perfusion.

De même, si l'on perfuse les reins de ces mêmes espèces animales avec l'acide β -oxybutyrique, on obtient une destruction importante de ces corps cétoniques.

En moyenne, la destruction de l'acide diacétique ajouté au sang de perfusion atteint 50 à 70 %, et celle de l'acide β -oxybutyrique 29 à 70 %; ces chiffres se rapportent à des perfusions ayant fait passer quinze à vingt fois le sang à travers l'organe pendant un temps moyen d'une heure et demie.

En résumé, le rein possède à l'égard des corps cétoniques une fonction d'arrêt légère, une fonction oxydoréductrice nulle et un pouvoir destructeur considérable.

Il est d'ailleurs actuellement impossible de savoir quels sont les produits qui prennent naissance dans cette cétodiérèse. S'agit-il d'une cétolyse liée à la présence du glucose suivant la théorie d'A.-I. Ringer, ou suivant celle de P.-A. Shaffer ? C'est ce qu'on ne peut encore décider à l'heure actuelle.

Une autre question se pose d'ailleurs immédiatement : le rein est-il le seul organe qui puisse effectuer la destruction des corps cétoniques ?

V. — ROLE RESPECTIF DU REIN ET DES AUTRES TISSUS
DANS LA DESTRUCTION DES CORPS CÉTONIQUES

Nous avons déjà noté que le *foie* ne détruisait pas les corps cétoniques.

Le *poumon* (Schmitz) est incapable d'oxyder l'acide β -oxybutyrique, et M^{lre} Sluiter a montré qu'il était également incapable de le détruire.

J. Snapper et A. Grunbaum ont constaté que la *rate* ne possédait pas non plus de fonction cétodiéretique.

Par contre, les muscles possèdent une fonction importante de destruction des corps cétoniques.

C'est Snapper lui-même qui a découvert cette fonction.

Une expérience préliminaire démontre que les reins ne sont pas indispensables à la cétodiérese.

En injectant par voie intraveineuse de l'acide β -oxybutyrique chez un chien ayant subi une néphrectomie bilatérale, on constate une disparition rapide des corps cétoniques qu'on ne peut retrouver ni dans le sang, ni dans les tissus.

De plus, si l'on perfuse le train postérieur d'un chien, comme l'ont fait Snapper et Grunbaum, et comme l'a confirmé Griesbach, on constate que les corps cétoniques ajoutés au sang de perfusion disparaissent très rapidement.

Mais, Snapper l'a remarqué à juste titre, dans le train postérieur d'un animal les muscles ne sont peut être pas les seuls tissus qui détruisent les corps cétoniques. Aussi cet auteur a repris ses expériences en utilisant un organe à peu près uniquement formé de tissu musculaire : la langue du veau.

En perfusant cet organe avec du sang chargé d'acide β -oxybutyrique ou d'acide diacétique, il a observé une disparition importante des corps cétoniques.

Les muscles ne se contentent pas de détruire les corps cétoniques. Ils sont encore capables de les réduire, tout comme le foie, mais non de les oxyder.

Cette réduction, d'ailleurs, est moins importante que celle du foie et, dans les mêmes conditions expérimentales, n'atteint que 18 à 20 % de l'acide diacétique ajouté au sang de perfusion.

Si nous voulons résumer sur un tableau les influences respectives

du rein, du foie et du muscle sur les corps cétoniques, telles qu'elles résultent des patientes et minutieuses recherches de Snapper et de ses élèves, on peut se rendre compte des différences profondes qui existent entre les fonctions de ces trois groupes d'organes.

ACTION COMPARÉE DU REIN, DU FOIE ET DU MUSCLE SUR LES CORPS CÉTONIQUES.

Rein		Foie		Muscle	
Acide diacétique	Acide β -oxybutyrique	Acide diacétique	Acide β -oxybutyrique	Acide diacétique	Acide β -oxybutyrique
Pas de réduction	Pas d'oxydation	Réduction 50 à 60 %	Oxydation (16 à 33 %)	Réduction 18 à 20 %	Pas d'oxydation
Destruction (50 à 70 %)	Destruction (29 à 70 %)	Pas de destruction	Pas de destruction	Destruction (60 %)	Destruction (45 à 75 %)

VI. — LA CÉTODIÉRÈSE RÉNALE
AU COURS DE L'ACIDOSE EXPÉRIMENTALE

Une autre question que Snapper s'est posée à juste titre, c'est de savoir si cette fonction de destruction des corps cétoniques que possède le rein persistait au cours de l'acidose, c'est-à-dire dans les conditions où elle pourrait précisément être le plus utile à l'organisme.

En collaboration avec A. Grunbaum et Ch. Mendès de Léon, Snapper a repris ce sujet à l'aide des techniques de perfusion.

Il a posé le problème de la façon suivante : dans l'acidose cétonogène, y a-t-il production excessive de corps cétoniques, la décomposition de ces corps restant normale, ou bien la fabrication des corps cétoniques est-elle normale, la cétodiérèse étant entravée ?

La première hypothèse a déjà été soutenue par Embden et ses collaborateurs. Snapper confirme ces travaux et admet que la perfusion du foie de chien atteint d'acidose ramène des quantités importantes de corps cétoniques.

A la deuxième question, Marriott avait déjà tenté de répondre en injectant de l'acide β -oxybutyrique à un chien phloriziné : il avait retrouvé presque tout cet acide dans les urines.

Snapper a opéré sur des chiens jeûnant depuis trois jours, puis

intoxiqués par la phlorizine. Dès que l'acétonémie est assez forte, il pratique une perfusion des reins et des extrémités avec du sang additionné d'acide β -oxybutyrique ou d'acide diacétique.

Les résultats de ces expériences sont extrêmement nets : *la fonction de destruction des corps cétoniques persiste dans les reins du chien acidotique* ; de plus, le rein reste toujours incapable de transformer l'acide β -oxybutyrique en acide diacétique.

De même, la perfusion du train postérieur de l'animal en état d'acidose permet de constater que ses muscles continuent à détruire des quantités importantes de corps cétoniques.

Les expériences de Snapper remettent-elle en question les recherches poursuivies sur l'élimination urinaire des corps cétoniques ? On sait que E.-M.-P. Widmark, Chabanier, A.-P. Briggs, P.-A. Shaffer admettent que la concentration des corps cétoniques dans l'urine et dans le sang est sensiblement la même, et que, par conséquent, ces corps s'éliminent par diffusion. De plus, E.-M.-P. Widmark, puis Briggs et Shaffer, ont établi que l'excrétion pulmonaire se fait par diffusion, comme l'excrétion rénale. De ces travaux, Widmark a tiré des lois bien connues.

En réalité, ces résultats méritent d'être conservés, si l'on admet que les fonctions internes du rein sont relativement indépendantes de celles qui président à l'élimination des déchets urinaires. Il se peut qu'une partie des corps cétoniques passe par simple diffusion à travers les reins, tandis qu'une autre portion de ces corps est détruite par la glande rénale.

CONCLUSIONS.

Les recherches de Snapper et de ses collaborateurs nous conduisent à des conclusions du plus haut intérêt au point de vue physiologique et clinique.

1° AU POINT DE VUE PHYSIOLOGIQUE. — Il est certain qu'on ne peut plus admettre les théories d'Embden sur la destruction des corps cétoniques au niveau du foie. D'autre part, l'action du rein sur les acides gras apparaît extrêmement complète, puisque cette glande peut effectuer la β -oxydation des acides gras, puis la destruction des corps cétoniques qui constituent les résidus de la β -oxydation. Par contre, le rein ne semble pas pouvoir aller plus loin dans ce travail destructeur, car il n'attaque pas l'acétone (Snapper).

Il est curieux de constater que la glande rénale, qui a un pouvoir si puissant d'oxydoréduction, est incapable d'effectuer l'oxydation de l'acide β -oxybutyrique et la réduction de l'acide diacétique.

Les phénomènes observés par Snapper sont absolument généraux, et le rein semble posséder ces propriétés dans toute la série animale.

Enfin, ces travaux remettent en question les conclusions tirées de l'étude des bilans urinaires, concernant certains processus qui conditionnent l'acidose cétogène.

2° AU POINT DE VUE CLINIQUE. — Les travaux de Snapper sont susceptibles de faire comprendre le mécanisme de l'acidose chez des diabétiques néphrétiques.

Les recherches de l'école d'Amsterdam font peut-être comprendre les résultats si intéressants obtenus par A. Desgrez, H. Bierry et F. Rathery, qui ont constaté, chez un même sujet, de larges variations d'excrétion des corps cétoniques, même avec des rations parfaitement équilibrées.

Quant aux déductions que Snapper tire de ces recherches, sur l'étiologie des lésions rénales des diabétiques, et sur la pathogénie de certains coma diabétiques, nous aurons l'occasion d'y revenir lorsque nous exposerons rapidement l'importance clinique des fonctions internes du rein.

ROLE PHYSIOLOGIQUE GÉNÉRAL DES FONCTIONS INTERNES DU REIN

I. — IMPORTANCE DES FONCTIONS INTERNES DU REIN DANS LE MÉTABOLISME GÉNÉRAL

Pour bien apprécier l'importance des fonctions internes dans le métabolisme général, il faut avoir soin de distinguer celles que le rein est seul à pouvoir exercer de celles que d'autres organes peuvent également accomplir.

Il est des opérations physiologiques où le rein ne peut être remplacé par aucune autre glande. C'est ainsi que, chez le chien, seuls les reins peuvent effectuer la synthèse de l'acide hippurique. C'est ainsi également que l'ammonio-formation en milieu acide semble être particulière à la glande rénale.

Dans d'autres cas, le rein semble jouer surtout le rôle d'un organe vicariant, lorsque l'ensemble de l'organisme ne suffit plus à sa tâche. C'est sans doute sous cet angle qu'il faut apprécier l'importance des fonctions internes du rein en tant que destructeur des corps cétoniques; c'est également sans doute à titre tout à fait accessoire que le rein intervient dans la β -oxydation des graisses ou l'oxydation des purines. Inversement, d'autres glandes soulagent le travail du rein. Chez l'homme nourri avec des hydrates de carbone (Widmark et Jensen-Carlen), le foie, par sa fonction de conjugaison glycuronique, supplée la synthèse hippurique.

La cétodièrese, bien que non localisée au rein, apparaît comme une fonction interne intéressante de cet organe si l'on songe que d'autres glandes très actives de l'organisme, tels le pou-

mon et le foie, par exemple, sont incapables d'effectuer la destruction des corps cétoniques.

Enfin il est des fonctions internes que le rein possède en commun avec beaucoup d'autres tissus : telles sont les fonctions oxydoréductrices. Elles sont, chez lui, particulièrement importantes, si l'on en juge par son pouvoir réducteur comparé à celui d'autres organes, et elles prennent un sens très particulier du fait que le rein élimine par les urines les produits oxydés ou réduits.

Les fonctions internes du rein ont donc une importance certaine dans le métabolisme général.

Il convient d'insister sur les différences qu'on peut relever à ce point de vue entre les diverses *espèces animales*. C'est ainsi que la synthèse hippurique est si considérable chez les herbivores, que presque tous les tissus sont capables de l'effectuer. Chez le carnivore, au contraire, tel le chien, le rein a seul le pouvoir d'accomplir cette synthèse.

Si la destruction des graisses au niveau du rein est un fait incontestable, il n'en reste pas moins que, chez les carnassiers, cet organe est également susceptible d'éliminer les lipides en nature : la fonction excrétrice se surajoute à la fonction interne.

Enfin, nous ne reviendrons pas sur la différence qui existe entre les carnivores et les herbivores du point de vue de l'ammonio-formation rénale.

D'une façon générale, les fonctions internes du rein ont un *rôle antitoxique* important et, à ce titre, interviennent de façon non négligeable dans le métabolisme général. C'est ainsi que la conjugaison de l'acide benzoïque avec le glycolle constitue l'exemple le plus remarquable d'une fonction antitoxique. De même, la destruction des corps cétoniques contribue à débarrasser l'organisme de ces poisons, au cours de l'acidose céto-gène. Rappelons enfin la part qui revient aux fonctions internes du rein dans le maintien de l'équilibre acido-basique. Nous allons y consacrer un chapitre spécial.

II. — ROLE DES FONCTIONS INTERNES DU REIN DANS LE MAINTIEN DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Nous sortirions complètement du cadre de ce mémoire si nous nous propositions d'étudier, dans leur ensemble, les modes d'action du rein destinés à assurer l'équilibre acido-basique.

Des auteurs plus qualifiés ont abordé cette question de façons multiples, et nous renvoyons aux travaux français de Desgrez, Bierry et Rathery, de Marcel Labbé et F. Nepveux, d'Ambard et de ses élèves, de Léon Blum et de ses collaborateurs, de Rathery et Bordet, de M.-P. Weill et Guillaumin, de P. Delore, de Goiffon et Fl. Nepveux, de Chaïbanier, de Rathery, Trocmé et Julien Marie, de Jacques Lenormand (dans sa thèse récente), de Dautrebande, de Bigwood; aux travaux américains de Palmer et Henderson, de Peabody, Whitney, Chace et Myers, Nash et Benedict; enfin aux travaux publiés en allemand par Odin, Parnas et Heller, Essen et ses collaborateurs, Eppinger et F. Tedesco.

On trouvera les éléments complets de la question dans les livres et rapports de Marcel Labbé et Fl. Nepveux, d'Ambard, de Dautrebande.

Nous nous interdisons de plus d'envisager les données relatives aux fonctions internes du rein dans les néphrites. Dans les imperméabilités rénales pathologiques, en effet, la rétention des déchets du métabolisme entraînent une perturbation profonde de l'équilibre humoral. Quand on observe, dans ces conditions, des phénomènes qui semblent témoigner de la déficience des fonctions internes du rein (par exemple de sa fonction ammonio-formatrice), il est bien difficile de savoir si ces troubles sont liés à des altérations anatomiques rénales, ou s'ils ne résultent pas simplement du bouleversement chimique des humeurs. Chaïbanier a insisté sur la production de substances acides par les tissus au cours des néphrites; L. Blum et ses élèves ont mis en évidence les modifications des albumines du plasma dans certaines formes d'urémie. Ainsi les quelques cellules normales qui persistent au sein du rein malade ne travaillent plus dans les conditions physiologiques, et les résultats biochimiques obtenus au cours des néphrites méritent d'être interprétés avec la plus grande prudence.

Ces réserves étant faites, nous avons l'intention de montrer ici que *les fonctions internes du rein ne jouent peut-être pas dans le maintien de l'équilibre acido-basique un rôle de premier plan.*

Pour soutenir cette assertion, qu'il nous soit permis de rappeler rapidement tout d'abord le rôle considérable des fonctions d'élimination du rein.

1° REMARQUES PRÉLIMINAIRES
SUR L'IMPORTANCE DES FONCTIONS EXCRÉTRICES DU REIN
DANS L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

C'est tout d'abord par l'élimination de l'eau, de l'urée et des sels neutres que le rein intervient déjà pour régulariser l'équilibre acide-base. Ces trois fonctions générales de la glande rénale ne semblent pas avoir, au début, retenu l'attention des physiologistes autant que trois autres fonctions particulières : l'élimination en nature des acides organiques, l'excrétion des bases métalliques, et l'élimination dissociée des phosphates mono- et bimétalliques.

a) RÔLE DE L'EAU

Solano Ramos et Garcia Fox ont insisté récemment sur le rôle de l'eau dans le maintien acido-basique du sang. La déshydratation peut entraîner l'acidose. Au contraire, les dilutions expérimentales des humeurs augmentent la réserve alcaline.

b) RÔLE DE L'URÉE

E.-A. Werner et W.-R. Fearon, W.-R. Fearon et E.-G. Montgomery ont montré que les précurseurs de l'urée pouvaient être considérés comme un système-tampon. Ces auteurs admettent en effet, d'après les données chimiques les plus récentes, que les cyanates constituent vraisemblablement l'avant-dernière étape de la dégradation des protéiques. Ces corps peuvent être complètement hydrolysés pour donner de l'urée, ou s'unir à l'ammoniaque pour aboutir également à l'urée. Mais ils peuvent aussi s'hydrolyser complètement pour former de l'ammoniaque et de l'acide carbonique.

En étudiant l'ammonio-formation rénale, nous avons fait d'ail-

leurs, sur la production de l'ammoniaque à partir des cyanates, des réserves assez formelles pour qu'on ne puisse, jusqu'à plus ample informé, accepter sans discussion les théories de Fearon.

c) ROLE DE L'ÉLIMINATION DES SELS NEUTRES

Depuis les expériences classiques d'Hamburger (1891), on sait qu'un acide aussi faible que l'acide carbonique est susceptible d'augmenter la dissociation du chlorure de sodium et de provoquer le passage du chlore dans les globules rouges.

Ambard et Schmid, Léon Blum et ses collaborateurs, Delaville et Van Caulaert, ont insisté sur les troubles d'excrétion des ions Cl et Na dans les néphrites. Nous renvoyons sur ce point aux travaux de ces auteurs. La seule conclusion que nous en voulions tirer, c'est que l'élimination dissociée non seulement du chlore et du sodium, mais en général des anions et des cations des sels neutres, constitue l'un des processus par lesquels la fonction excrétrice du rein règle l'équilibre acido-basique.

d) ELIMINATION EN NATURE DES ACIDES FAIBLEMENT DISSOCIÉS

La propriété que possède le rein d'éliminer les acides en nature a vivement frappé les physiologistes. Henderson et Spiro ont fait remarquer que cette propriété permet au sang de conserver une certaine quantité de bases, et, par conséquent, de neutraliser une très grande quantité d'acides avec une quantité minime de base.

Il est à remarquer, d'ailleurs, que les acides les plus facilement éliminés en nature par le rein sont ceux dont la dissociation est faible. Les acides minéraux (HCl, SO_4H^2) ne s'éliminent que saturés par des bases minérales ou organiques. Par contre, le rein peut éliminer en nature l'acide β -oxybutyrique, l'acide urique, l'acide diacétique, l'acide carbonique, l'acide hippurique et bien d'autres acides organiques.

Le pourcentage d'acide libre par rapport à l'acidité totale varie d'ailleurs avec le pH. Goiffon et F. Nepveux, reprenant les recherches de Van Slyte et Palmer, ont trouvé que, chez les adultes normaux, le rein élimine ainsi un total d'acides organiques évalué de 300 à 500 centimètres cubes N/10 par vingt-quatre heures. Marcel Labbé, Bith et F. Nepveux ont proposé l'emploi du rapport : Acides orga-

niques (en centimètres cubes N/10) urée (en grammes), qui normalement est aux environs de 30.

La propriété que possèdent les reins d'éliminer les molécules acides est d'ailleurs en partie liée à leur activité fonctionnelle: c'est pourquoi Jeanbrau et Cristol ont proposé d'utiliser l'abaissement provoqué du pH urinaire comme épreuve de la fonction rénale.

Desgrez, Bierry et Rathery ont, d'autre part, étudié la variation vers l'alcalinité du pH urinaire, après ingestion du bicarbonate de soude, et ont montré l'intérêt de cette recherche en hydrologie clinique.

Cette propriété du rein d'éliminer les acides en nature présente son maximum d'intérêt dans l'acidose cétoène; par contre, elle tient peu de place dans la pathogénie de l'acidose rénale.

e) ELIMINATION DES BASES FIXES

Suivant l'apport alimentaire, le rein élimine une quantité plus ou moins importante de bases alcalines ou alcalino-terreuses.

L. Lematte a maintes fois insisté sur l'importance des métaux apportés par la ration alimentaire pour contribuer à neutraliser les acides urinaires; le surplus d'acide phosphorique urinaire, qui ne possède pas de bases fixes pour se salifier, est neutralisé par l'ammoniaque.

La fonction excrétrice du rein possède donc là encore un moyen de contrôler l'équilibre acido-basique, en éliminant ou en retenant les bases métalliques. Mais, comme l'a bien fait remarquer Goiffon, il ne faut pas oublier que le rein n'est pas le seul organe qui élimine les bases et que l'intestin intervient en grande partie dans leur excrétion. Au surplus, si le chien élimine environ 27 % de sa chaux par les urines et 73 % par les fèces, le lapin en élimine 5 % par les urines et 95 % par les fèces.

D'autre part, il y a un rapport entre les bases fixes ingérées et la proportion d'acide phosphorique qui passe dans les urines et les fèces. Si l'on donne une alimentation riche en bases à un chien, la plus grande partie de son acide phosphorique est éliminée par l'intestin.

On voit donc combien est compliqué cette partie du mécanisme régulateur du rein.

f) ELIMINATION DISSOCIÉE DES PHOSPHATES

Henderson et ses collaborateurs ont beaucoup insisté sur l'élimination dissociée des phosphates comme facteur de régulation de l'équilibre acido-basique du sang. Dans toute urine, il y a à la fois des phosphates monobasiques et bibasiques, mais leur proportion varie. Ces variations sont très importantes pour le maintien du pH urinaire. On a constaté que le rein, dans un très court espace de temps, pouvait éliminer des urines contenant des phosphates bimétalliques ou monométalliques.

Mais ici les récents travaux de l'école allemande posent une grave question : cette élimination dissociée des phosphates relève-t-elle simplement d'un processus physico-chimique, qui règle l'élimination des phosphates inorganiques du sang, ou bien constitue-t-elle en partie une fonction interne du rein qui produirait, suivant les conditions d'acidité ionique du milieu, tantôt des phosphates bimétalliques, tantôt des phosphates monométalliques, aux dépens du phosphore organique du plasma ?

Cette rapide revue du rôle de la fonction excrétrice, dans la régulation de l'équilibre acido-basique du sang, nous montre la part relativement réduite qui revient aux fonctions internes du rein.

Quelles sont donc les fonctions internes de cet organe qui peuvent être appelées à jouer un rôle dans le maintien de cet équilibre ?

2° LA PART DES FONCTIONS INTERNES DU REIN
DANS LE MAINTIEN DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Il est possible que la formation d'acides au niveau du rein, relevant, par exemple, de l'oxydation des sucres et des graisses, constitue un facteur de protection de la cellule rénale contre l'alcalose.

Mieux connues sont les fonctions internes du rein qui interviennent dans la lutte contre l'acidose. Ces fonctions internes sont au nombre de quatre :

- 1° la production d'ammoniaque,
- 2° la destruction des corps cétoniques et d'autres acides organiques,
- 3° la formation de corps-tampons, tels les phosphates,
- 4° la conjugaison d'acides aromatiques avec des amines.

Seule la première et peut-être la deuxième de ces fonctions internes ont une importance réelle du point de vue de la régulation de l'équilibre acido-basique. La troisième demande encore à être confirmée. Nous n'insisterons pas sur la quatrième.

Il suffit d'énumérer les fonctions internes qui interviennent dans le maintien de l'équilibre acido-basique pour se rendre compte que, selon toute apparence, elles y ont un rôle plus réduit que les fonctions excrétrices. Il est d'ailleurs impossible de préciser davantage la part respective qui revient aux fonctions internes et externes dans le maintien de la concentration ionique des humeurs : nos connaissances sur ce point sont encore insuffisantes. Il est probable, du reste, que l'importance des élaborations intérieures varie avec la cause de l'acidose : la destruction des corps cétoniques pourrait avoir un certain intérêt dans l'acidose cétogène ; par contre, dans l'acidose des néphrites, la cétodiérèse est reléguée à l'arrière-plan des facteurs qui régulent l'équilibre acido-basique.

Ce qui est plus probable, c'est que les processus internes de régulation de l'équilibre acide-base, en maintenant les conditions d'acidité favorable aux fonctions des cellules rénales, permettent aux fonctions excrétrices de ces cellules de s'exercer dans les conditions les plus favorables pour lutter contre l'acidose.

Nous allons traiter successivement de l'ammonio-formation, de la cétodiérèse et de la production rénale des phosphates dans la régulation de l'équilibre acido-basique.

I. — L'IMPORTANCE DE L'AMMONIO-FORMATION DANS LA RÉGULATION DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE.

Dès 1877, Walter avait constaté que l'injection intraveineuse d'acide chlorhydrique chez le chien augmente l'ammoniurie. Ces faits furent confirmés par Marriott et Howland. Jeanney a montré, de plus, que l'injection de bicarbonate de soude abaisse le taux de l'élimination urinaire de l'ammoniaque.

Les notions modernes sur l'acidité ionique des urines et la récente découverte de l'ammonio-formation rénale suscitèrent un nombre considérable de travaux sur le rôle de l'ammonio-formation dans le maintien de la concentration ionique normale des humeurs. Nous allons rappeler successivement les rapports qu'on a voulu établir

entre l'ammoniurie et l'acidité urinaire, puis nous ferons quelques remarques sur les conséquences immédiates de l'ammonio-formation.

A. — RAPPORT ENTRE L'AMMONIURIE ET L'ACIDITÉ URINAIRE

Que l'ammoniurie augmente en même temps que l'acidité ionique des urines, c'est là un fait bien établi : Derrien, Olivier, Jeanbrau, Cristol, Bonnet ont basé sur cette propriété du rein l'épreuve de l'ammoniurie provoquée. Mais y a-t-il un rapport étroit entre le taux de l'ammoniaque et le pH des urines ? C'est ce qu'Hasselbach a tenté d'établir dans ses recherches bien connues.

1) L'ÉQUATION D'HASSELBACH. — On sait que cet auteur a énoncé la loi suivante : « Le coefficient ammoniacal de l'urine est inversement proportionnel au pH urinaire. »

Ce coefficient ammoniacal s'exprime par le rapport : azote ammoniacal/azote total.

Ce qu'il y a de particulier, dans l'équation d'Hasselbach, c'est qu'elle ne compare pas en réalité l'ammoniaque au pH, mais sa proportion par rapport à l'élimination totale de l'azote.

Nous jugeons inutile de rapporter ici le calcul du « coefficient ammoniacal réduit » qui conduit à la construction de courbes hyperboliques représentant l'équation du second degré qui traduit la loi d'Hasselbach :

$$\text{Coefficient ammoniacal} \times \text{pH} = \text{constante.}$$

Nous renvoyons au mémoire récent de Marcel Labbé et F. Nepveux pour le graphique permettant d'exprimer le coefficient ammoniacal réduit.

Supposant donc connue la construction de ces courbes, nous allons rappeler rapidement les critiques mathématiques qu'on leur a adressées, puis nous insisterons davantage sur les critiques physiologiques qu'elles méritent.

2) CRITIQUES MATHÉMATIQUES DE L'ÉQUATION D'HASSELBACH ET DES FORMULES ANALOGUES. — Michel Polonowski et Paul Boulanger ont très justement fait remarquer ce qu'il y a d'arbitraire dans le choix des coordonnées d'Hasselbach et dans l'artifice qu'il emploie pour donner à sa courbe la forme d'une hyperbole équilatère. Ils remarquent également que la notion d'hyperbole présup-

pose deux axes asymptotiques et qu'une telle représentation ne saurait s'appliquer à un phénomène biologique rapidement borné dans les deux sens. Toute autre courbe rendant compte de l'augmentation rapide du taux de l'ammoniaque, en ordonnées, pour des abscisses inférieures à un pH de 5,8 environ, rendrait aussi bien compte du phénomène.

Polonowski et Boulanger ont, de plus, fait remarquer que, si la production d'ammoniaque au niveau d'un rein est due à un phénomène diastasique, ce processus doit s'effectuer dans des conditions de pH optima. C'est dire qu'en deçà ou au delà de ce pH on notera une forte diminution d'alcali formé : nos expériences de perfusion du rein avec un sang acide semblent montrer qu'il y a en effet un pH optimum de formation de l'ammoniaque au niveau du rein, sous l'influence de l'augmentation de l'acidité ionique.

R. Rafflin a proposé de remplacer l'équation d'Hasselbach par d'autres formules mathématiques, qui ont été également critiquées du point de vue de leur calcul par Ernest Kahane.

Mais c'est surtout au point de vue physiologique qu'il convient de critiquer l'équation d'Hasselbach et les formules du même genre.

3) CRITIQUES PHYSIOLOGIQUES DE L'ÉQUATION D'HASSELBACH ET DES FORMULES ANALOGUES. — Du point de vue physiologique, on peut faire diverses objections à l'équation d'Hasselbach, notamment à propos du pH urinaire, de l'ammoniogène sanguin et de l'élimination rénale de l'ammoniaque.

La relation entre le pH et l'ammonio-formation rénale ne semble pas pouvoir se ramener à une loi mathématique aussi simple que celle qui s'exprime par une équation du second degré. La formation de l'ammoniaque au niveau du rein n'est pas, comme nous l'avons rappelé, le simple dégagement de cette base d'une combinaison facilement labile, tels les sels ammoniacaux. Elle n'est donc pas instantanée, comme par exemple l'établissement de l'équilibre entre les phosphates monométalliques et bimétalliques, dans une urine dont on modifie le pH. Si l'on peut établir entre le pH urinaire et le taux de l'ammoniaque une relation assez simple, telle celle d'Hasselbach, ce ne peut guère être que sur des urines recueillies pendant un temps prolongé ; mais l'équation ne permet pas de prévoir les variations rapides du pH et du taux de l'ammoniaque dans l'urine, sous différentes influences. De plus, l'équation d'Hasselbach, qui exprime en définitive la réaction de la cellule rénale à l'élévation de la concentration ionique dans le plasma, ne tient compte que du

pH, mais non de la réserve alcaline. Cette remarque peut expliquer que la loi ne se vérifie pas toujours dans ces cas d'acétonurie sans forte acidose ou dans certains états alcalosiques, telles l'épilepsie ou la tétanie.

De plus, dans l'abaissement expérimental du pH, le rein ne cesse pas immédiatement de former de l'ammoniaque, d'où également un certain retard d'un des facteurs de l'équation par rapport à l'autre et des anomalies de la constante. Enfin, dans l'acidose céto-gène, la part respective de la cétodiérèse rénale et de l'élimination des acides en nature peut varier, d'où des modifications du pH de l'urine qui ne sont pas en rapport avec la concentration ionique réelle des liquides interstitiels qui imbibent la cellule rénale.

D'autre part, l'ammoniogène sanguin encore inconnu, aux dépens duquel le rein fabrique l'ammoniaque, varie probablement suivant les états physiologiques et pathologiques, d'où une ammoniurie qui n'est pas directement liée à l'abaissement du pH. Marcel Labbé et F. Nepveux, Dautrebande ont insisté sur ces ammoniuries, qui ne sont pas en rapport étroit avec l'élévation de l'acidité ionique des urines. Taubenhaus et Sternberg ont en effet observé, dans certains cas cliniques, l'élévation de l'ammoniogène du sang en dosant l'ammoniaque qui se produit dans le sang, par autolyse aseptique, au bout de vingt-quatre heures.

C'est peut-être également par l'intermédiaire de modifications dans la teneur en ammoniogène du plasma que Polonowski et Boulanger arrivent à modifier par le régime le coefficient ammoniacal réduit.

Enfin, depuis les recherches de Hubbard et Muntford, on sait que l'élimination urinaire de l'ammoniaque varie en partie avec le volume des urines émises et ce facteur peut influencer sur le rapport NH_4^+/NT .

4) CONCLUSIONS SUR LES RAPPORTS ENTRE LE pH ET L'AMMONIO-FORMATION. — La critique de l'équation d'Hasselbach et des formules analogues (Schrøder, Rafflin), loin de confirmer l'existence d'un rapport mathématique simple entre l'ammoniaque urinaire et l'acidité réelle de l'urine, fait entrevoir que la production de l'ammoniaque au niveau du rein résulte d'un processus complexe. C'est là un gros argument en faveur d'un acte proprement sécrétoire de la cellule rénale dans la formation de l'ammoniaque.

B. — CONSÉQUENCES IMMÉDIATES DE L'AMMONIO-FORMATION

Ainsi l'ammonio-formation a pour conséquence lointaine d'intervenir dans la régulation de l'équilibre acide-base de l'organisme. Elle constitue un facteur qui, au point de vue quantitatif, n'est pas considérable et qui, par la lenteur de ses effets, s'oppose à l'intervention rapide du poumon dans la régulation de l'équilibre acide-base.

Ambard et Schmid ont proposé une ingénieuse théorie pour faire comprendre le mécanisme de production de l'ammoniaque en fonction de l'abaissement du pH. En voici les points principaux :

Quand un acide pénètre dans la cellule rénale, il y fait régner une certaine concentration en ions H qui tend à abaisser le seuil des bases minérales, tout au moins si cet acide est suffisamment dissocié pour abaisser fortement le pH.

Chez l'herbivore, l'organisme dispose de grandes quantités de bases fixes (potassium et sodium) pour saturer les acides.

Chez le carnivore, l'injection d'un acide fort, par exemple l'acide chlorhydrique, amène sa combinaison avec le bicarbonate de soude du sang pour donner du chlorure de sodium. Le NaCl nouvellement formé se dissocie au niveau du rein en Na et Cl. Na est retenu dans le sang pour maintenir la réserve alcaline. Il rencontre dans les espaces intertubulaires l'urée et donne naissance à l'ammoniaque qui, n'ayant pas de seuil, est éliminé par le rein, en combinaison avec Cl, sous forme de chlorure d'ammonium.

En somme, chez le carnivore, l'ammoniaque pénètre dans la cellule rénale en même temps que les ions acides, d'où une neutralisation réciproque. Comme conséquence de cette neutralisation, il ne se produit pas d'abaissement du seuil des bases minérales.

Ainsi, il y a une différence fondamentale entre le carnivore qui empêche l'abaissement de son seuil rénal des bases minérales par la formation d'ammoniaque, et l'herbivore, qui dispose de bases en quantités suffisantes pour neutraliser les acides ingérés.

Ambard fait remarquer que l'interaction de NaCl avec les substances azotées labiles susceptibles de former de l'ammoniaque, constitue une réaction accouplée. Si, en effet, il ne peut pas se former d'ammoniaque, la bipartition du NaCl ne s'effectue pas, et il n'y a pas genèse de bicarbonate. La possibilité pour l'organisme de faire de l'ammoniaque est donc conditionnée par la présence dans le sang de substances azotées labiles.

Cette théorie d'Ambard nous ramène donc à la discussion sur la nature de l'ammoniogène sanguin. Les expériences d'Eppinger sur la résistance des herbivores à l'acidose, lorsqu'on leur fournit de la viande ou de l'urée, constituent une curieuse confirmation indirecte des vues théoriques d'Ambard et Schmid.

Une autre confirmation intéressante de la théorie d'Ambard peut être tirée des récentes recherches de Stieglitz. Les expériences de cet auteur, et celles de M. le professeur Carnot, M^{me} Gruzewska et M. R. Glénard, nous ont précisé le pH de différents organes. La méthode employée consiste à injecter dans les veines des solutions de colorants employées pour la mesure du pH, tel le rouge neutre.

Stieglitz a remarqué que, lorsque l'urine est alcaline, les tubes contournés et les anses de Henle sont acides et *vice versa*. Par contre, dans la néphrite mercurielle, le cortex rénal est acide, même avec une urine acide (Reiss).

Ces considérations nous ramènent à exposer le rôle véritable de la formation de l'ammoniaque par le rein.

A nos yeux, ce sont les conséquences immédiates de l'ammonioformation, celles qui se font sentir au niveau même de la cellule rénale, qui sont les plus importantes. Avant même, en effet, d'intervenir dans la défense contre l'acidose, l'ammonio-formation constitue une protection pour la cellule rénale elle-même.

L'ammoniaque étant une base très forte, il suffit en effet que la cellule en produise en quantité faible pour que les sels ammoniacaux formés interviennent déjà à titre de tampons. Lorsque la fonction interne du rein est gravement touchée, en même temps que sa fonction excrétrice, tel que cela s'observe dans les néphrites aiguës expérimentales par les métaux lourds, l'excrétion de l'ammoniaque est considérablement réduite. Or, dans ces cas, la cellule rénale normalement alcaline, même pour un pH urinaire bas, devient aussitôt acide, comme l'ont montré les recherches histochimiques de Reiss et de Stieglitz. Mac Nider, Martin Fisher ont beaucoup insisté sur le rôle de cette acidose cellulaire dans l'aggravation des lésions déterminées par les néphrites toxiques.

Ce mécanisme de défense cellulaire a sans doute une grande importance dans certaines espèces animales. Eppinger et Tedesco ont insisté, à ce sujet, sur les différences de résistance à l'intoxication acide entre les herbivores, dont l'apport alimentaire est riche en bases fixes, et les carnivores qui neutralisent une partie de leurs acides urinaires grâce à l'ammoniaque.

En conclusion, l'ammonio-formation rénale ne joue peut-être pas

dans la régulation de l'équilibre acide-base un rôle aussi important que celui que certains auteurs ont voulu lui assigner. Par contre, elle nous paraît être beaucoup plus intéressante du point de vue de la protection locale de la cellule rénale contre l'élévation de la concentration en ions H des humeurs.

II. — DESTRUCTION DES CORPS CÉTONIQUES ET DES AUTRES ACIDES ORGANIQUES.

Le rein, comme nous l'avons rappelé, est capable de détruire un certain nombre d'acides organiques, notamment l'acide urique, l'acide fumarique et même l'acide oxalique, comme l'ont montré les recherches de Loeper.

Ces fonctions n'ont à peu près aucune importance du point de vue de la régulation de l'équilibre acido-basique normal.

C'est seulement dans l'acidose cétogène que la destruction des acides organiques par le rein peut jouer un certain rôle : nous avons rapporté en détail les recherches de I. Snapper sur cette importante question.

III. — LE PROBLÈME DE LA FORMATION DES PHOSPHATES AU NIVEAU DU REIN ET DU RÔLE D'UNE TELLE FONCTION INTERNE SUR L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE.

En étudiant les enzymes du rein, nous avons rapporté les recherches récentes de l'école allemande sur la phosphatase rénale. Ces recherches posent la question d'une formation des phosphates au niveau du rein.

A. — CRITIQUE DES NOTIONS CLASSIQUES SUR L'ÉLIMINATION DES PHOSPHATES

White en 1925, chez le chien, Havard et Reay en 1926, chez l'homme, ont montré que les phosphates peuvent être moins concentrés dans l'urine que dans le plasma. E.-K. Marshal junior a fait remarquer que cette expérience peut conduire à admettre que

le rein sécrète des phosphates. De fait, White et Schmitt (1926), sur le *Necturus*, ont constaté que les phosphates sont à peu près absents dans le liquide glomérulaire, alors qu'ils existent dans le plasma à un certain taux de concentration. Si Cushny (1919), Neuhausen et Pincus (1923), ont montré que les phosphates inorganiques du sérum des mammifères était ultra-filtrables, par contre Grollman a vérifié que la moindre variation dans la teneur du plasma en sels de chaux pouvait entraîner la suppression complète de cette ultra-filtration.

Dans les néphrites, il est curieux de constater que les phosphates totaux dans le sang ne varient guère tant qu'il n'y a pas acidose et restent toujours de 125 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang (Fetter). Par contre, dans la néphrite avec acidose, il y a accroissement des phosphates inorganiques par rapport au phosphore total (Marriott et Hesler).

Les physiologistes n'ont pas été sans remarquer que l'élimination rénale des phosphates subissait des variations surprenantes, qui ne sont pas analogues à celles des autres substances avec ou sans seuil. C'est ainsi, par exemple, qu'il y a un balancement entre l'excrétion prépondérante des phosphates par le rein ou l'intestin, suivant l'apport en calcium du régime et la réaction ionique de l'urine. C'est ainsi également que la narcoïse, en particulier par la chloralose (Lucien Brull), suspend complètement l'excrétion urinaire des phosphates sans que le moindre changement dans la teneur du plasma en phosphates minéraux puisse être invoqué comme cause du phénomène.

On comprend donc que certains physiologistes allemands aient été amenés à soupçonner la production de phosphates au niveau du rein.

B. — LE REIN FORME-T-IL DES PHOSPHATES ?

Nous renvoyons au chapitre de ce mémoire qui traite des enzymes du rein, pour les détails relatifs aux propriétés de la phosphatase rénale.

Très intéressantes sont les expériences de Eicholtz, R. Robinson et L. Brull sur le rein perfusé dans une préparation cœur-poumon. Ces physiologistes ont constaté que, dans ces conditions, le rein est incapable de concentrer le phosphate inorganique normal du sérum sanguin. Mais il peut hydrolyser des composés phosphorés organiques, ajoutés au sang perfusant, et élimine leurs phosphates à

l'état de phosphates inorganiques dans l'urine, à une concentration bien supérieure à celle des phosphates inorganiques du plasma.

Cette expérience directe ne manque pas d'être impressionnante. Brain et Kay, de leur côté, ont observé une forte diminution de la phosphatase dans la néphrite aiguë expérimentale par le nitrate d'urane qui, comme on le sait, s'accompagne d'une grosse acidose.

Nous ne rapportons les expériences des auteurs allemands que sous toutes réserves. Brull lui-même, dans une revue d'ensemble sur l'excrétion des phosphates par le rein et sa régulation, fait jouer le plus grand rôle à la teneur du plasma en phosphates minéraux. Brain, Kay et Marshall ont fait observer que, lorsqu'on injecte du phosphore organique à un animal, il est hydrolysé dans presque tous les tissus, même chez l'animal néphrectomisé, et que l'excrétion du phosphate inorganique dépend essentiellement du niveau de cette substance dans le plasma. Cependant ces mêmes auteurs admettent formellement qu'une certaine quantité de phosphates inorganiques dans l'urine peut provenir de l'hydrolyse du phosphore organique par le rein lui-même.

Ce serait là une fonction interne du rein susceptible d'intervenir dans la régulation de l'équilibre acide-base.

En conclusion, la fonction ammonio-formatrice du rein est à peu près la seule fonction interne de cet organe qui puisse avoir une importance réelle dans le maintien de l'acidité ionique des humeurs. La fonction de destruction des corps cétoniques ne saurait jouer un grand rôle qu'au cours de l'acidose cétogène. Quant à la production des phosphates au niveau du rein, elle nécessite encore d'importantes recherches confirmatives.

III. — FONCTIONS INTERNES ET FONCTIONS EXCRÉTRICES

Il ne saurait être question de comparer le rein, du point de vue de ses fonctions internes et externes, à une glande telle que le pancréas: dans celle-ci, les fonctions endocrines et exocrines sont physiologiquement et histologiquement distinctes. Par contre, si nous rapprochons la glande rénale de la glande hépatique, la comparaison est plus facile. Le foie possède une fonction sécrétrice de la bile bien indépendante, en apparence, de certaines de ses fonctions internes, sa fonction glycogénique, par exemple. Y a-t-il, au niveau du rein, quelques rapports entre la fonction interne et la fonction excrétrice ?

1. — INDÉPENDANCE RELATIVE DE LA FONCTION INTERNE ET DE LA FONCTION EXCRÉTRICE

En étudiant la synthèse de l'acide hippurique, nous avons insisté sur l'indépendance remarquable de la fonction de synthèse par rapport à celle d'excrétion. Le rein, dont l'uretère est lié, continue à fabriquer de l'acide hippurique ; la glande rénale, perfusée sous faible pression, persiste à conjuguer l'acide benzoïque et le glyco-colle, bien qu'elle ne sécrète plus d'urine. Dans les néphrites expérimentales, le rein continue à faire la synthèse de l'acide hippurique, quoique la fonction excrétrice soit plus ou moins troublée. L'absence de relation précise entre la consommation d'oxygène au niveau du rein et la valeur de la diurèse plaident également en faveur d'une indépendance relative entre la fonction interne et la fonction excrétrice.

Cette indépendance entre les deux fonctions n'est cependant pas absolue, et nous allons rappeler rapidement que la fonction externe du rein est capable de retentir sur sa fonction interne et *vice versa*.

2. — INFLUENCE DE LA FONCTION EXCRÉTRICE SUR LA FONCTION INTERNE

Nous avons remarqué que la formation de l'ammoniaque n'était pas indépendante du volume urinaire.

Nous avons insisté, d'autre part, sur l'importance des fonctions excrétrices dans le maintien de l'équilibre acide-base : l'excrétion rénale intervient donc là pour éviter au rein de trop fortes productions d'ammoniaque.

Dans l'élimination des matières colorantes, nous avons décrit, avec E. Schulmann, l'existence d'un seuil de réduction totale : pour des pH voisins de celui de l'urine normale, chez l'homme, le bleu de méthylène introduit dans l'organisme en petites quantités s'élimine entièrement à l'état de chromogène ; nous avons exprimé ce phénomène en disant que le pouvoir oxydant du rein est en partie fonction de son activité sécrétoire.

Par conséquent, les fonctions externes du rein retentissent sur ses fonctions internes.

3. — INFLUENCE DES FONCTIONS INTERNES SUR LES FONCTIONS EXCRÉTRICES

Une vieille expérience de Ascher et Tropp mérite d'être rapportée à ce sujet. Ces auteurs injectent dans les veines du chlorure de sodium, puis de l'acide benzoïque. Ils observent que, bien que le volume urinaire n'augmente pas, la quantité de chlorure de sodium fortement s'élève dans les urines. Ils en concluent que, si l'on active la formation de l'acide hippurique, on excite également l'activité excrétrice de la glande rénale. Inversement, J. Gautrelet a fait remarquer que l'injection de bleu de méthylène pouvait diminuer l'élimination de l'urée et augmenter celle de l'ammoniaque. A la vérité, l'interprétation qu'il faut donner à ces expériences est assez délicate.

Par contre, il est vraisemblable que, comme nous l'avons remarqué, l'ammonio-formation rénale constitue un processus de défense de la cellule contre l'acidose : à ce titre, elle conserve au cytoplasme du tube contourné l'intégrité de ces fonctions physiologiques et lui permet d'excréter normalement les éléments de l'urine.

Avec M. le professeur G.-H. Reger et M. Henri Bénard, nous avons pu mettre en évidence de façon plus directe le retentissement d'une fonction interne du rein sur sa fonction excrétrice.

Rappelons d'abord que nous avons établi l'existence, dans le rein du chien, d'une invertase, particulièrement abondante dans la corticale. Nous avons observé que l'injection de saccharose, chez cet animal, diminuait la quantité du ferment dans le rein sans que l'on constate son passage dans l'urine. On peut donc se demander si l'enzyme n'est pas entraîné dans la circulation sanguine ou, tout au moins, si le saccharose amené par le sang n'est pas attaqué par l'invertase du rein dans les vaisseaux de cet organe.

On sait que le sang du chien est par lui-même à peu près dépourvu d'action sur le saccharose.

Nous avons été ainsi amené à étudier l'effet de la perfusion du rein, suivant la technique que nous avons décrite avec Henri Bénard, sur un sang additionné de saccharose. Voici le résultat de notre expérience :

CHIEN, poil long, 14 kilogrammes, anesthésié à la chloralose.

On prélève dans l'artère fémorale 300 centimètres cubes de sang, recueilli sur du citrate de soude, et on le place dans le thermostat à 38° de notre appareil de perfusion.

On isole soigneusement l'artère rénale gauche. On la pince au ras de l'aorte et, y ayant introduit une canule, on fait passer à son intérieur 20 centimètres cubes du sang citraté. Puis on achève d'enlever le rein et aussitôt, on fait passer le sang à son intérieur. Auparavant, on a additionné ce sang de saccharose, de sorte qu'il en contienne 2 grammes par litre.

La perfusion est un peu lente : le passage du sang se fait à raison

Sang saccharosé	Sucre réducteur par litre	Urine secrétée	
		Depuis le début	Pendant le passage
		cm ³	cm ³
Avant perfusion.....	0,86	—	—
Après 1 passage	0,65	0,5	0,5
— 2 —	1,02	1,7	1,2
— 3 —	1,96	4,8	3,1
— 4 —	1,81	7,8	3,0
Sang témoin laissé 40 minutes à l'étuve à 38°	0,85		

de 60 centimètres cubes par minute : si bien que le premier passage est effectué à la cinquième minute, le deuxième à la dixième, le troisième à la quinzième et le quatrième à la vingtième.

On prélève du sang après chaque passage et on note au même moment la quantité d'urine sécrétée pendant le temps qu'a duré le passage. (Voir les résultats, tableau de la page 287.)

En examinant séparément, puis comparativement les chiffres de sucre réducteur trouvés et les quantités d'urine secrétées, on arrive aux constatations suivantes :

1° INVERSION DU SACCHAROSE

Après une diminution initiale du taux de la glycémie, liée à la glycolyse rénale, assez rapidement le taux du sucre réducteur se relève dans le sang, puis augmente fortement après le troisième passage, pour rester encore élevé au quatrième.

Par conséquent, d'une façon incontestable, il se produit une hydrolyse du saccharose à l'intérieur du rein de chien perfusé, et cette hydrolyse est autrement rapide que celle que l'on constate lorsqu'on laisse à l'étuve un fragment de rein dans une solution de saccharose.

Lorsqu'on étudie la synthèse de l'acide hippurique, on observe un fait absolument semblable : les fragments de rein à l'étuve possèdent un pouvoir synthétique infiniment moins élevé que le rein perfusé.

La perfusion confirme donc nettement l'existence d'une invertase rénale active et *susceptible d'agir sur le dissaccharide contenu dans le sang.*

2° SÉCRÉTION URINAIRE

On constate d'une façon très nette que le taux de l'urine croît très rapidement à partir du moment où la glycémie du sang perfusant s'élève. L'urine sécrétée contient du glucose (2 gr. 28 par litre), du saccharose et du lévulose.

On sait que le glucose est fortement diurétique ; mais, de plus, à l'action excito-rénale se surajoute une augmentation de la pression osmotique du plasma, puisque l'élévation du sucre réducteur (dont la molécule est deux fois plus petite que celle du saccharose) a pour effet d'exagérer la pression osmotique.

3° PARALLÉLISME DES COURBES DE DIURÈSE ET D'INVERSION DU SUCRE (fig. 50)

Si l'on rapproche ces deux ordres de phénomènes et qu'on inscrive sur un graphique à la fois la courbe de la sécrétion urinaire et celle de l'inversion du saccharose, on constate que ces deux courbes sont sensiblement parallèles.

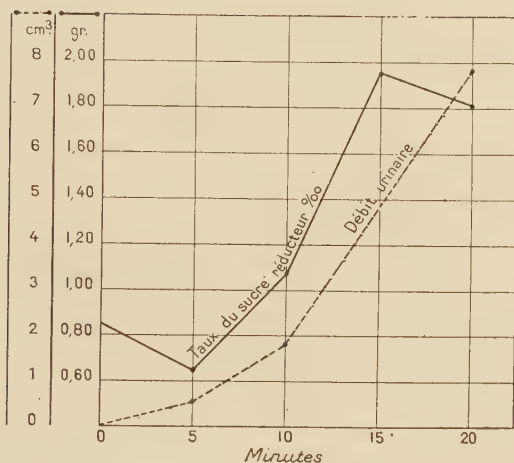


FIG. 50.

4° CONSTATATIONS HISTOLOGIQUES DISCUSSION DES RÉSULTATS

Dans une autre expérience qui a donné des résultats semblables, nous avons prélevé un fragment de rein avant perfusion, puis à la fin de la perfusion.

Les photographies des deux coupes histologiques, au même grossissement, sont frappantes (fig. 51 et 52). On constate, après la perfusion, l'aplatissement des cellules du tube contourné, l'élargissement de la lumière de celui-ci, en un mot l'image d'une diurèse intense.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Chez le lapin dont le rein ne dédouble pas le saccharose, celui-ci possède un pouvoir diurétique manifeste (Lamy Mayer et Rathery). Mais si, dans notre expérience, l'élévation de la diurèse était due au

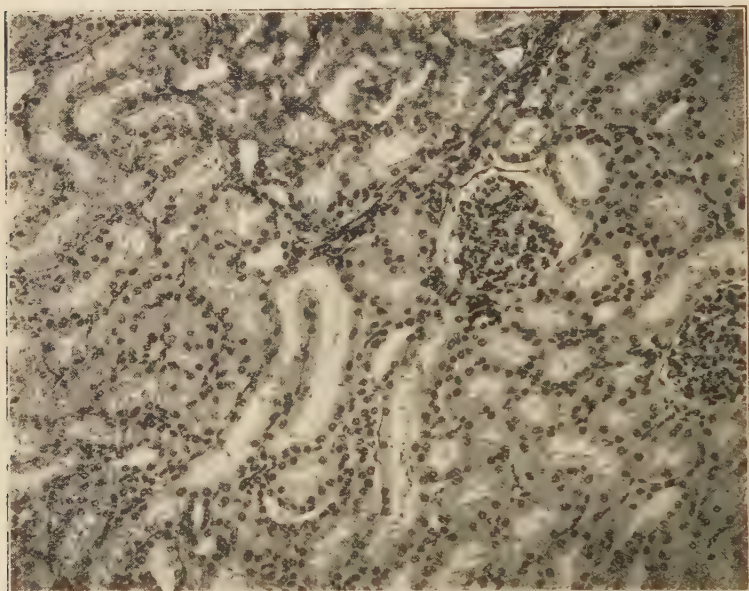


FIG. 51. — Rein de chien
avant la perfusion avec du sang additionné de saccharose.
(Fix. Bouin. — Color. hématoxyline-éosine.)

saccharose lui-même, on aurait vu le débit urinaire augmenter dès le début de l'expérience.

D'ailleurs, Lamy, Mayer et Rathery, en expérimentant chez le chien, ont bien constaté que « le lactose et le saccharose paraissent plus diurétiques que le glucose, dont une partie est utilisée par l'organisme » (1).

(1) F. RATHERY : *Traité de Physiologie normale et pathologique*, t. III, p. 626. Masson, édit., 1928.

EN RÉSUMÉ, la perfusion à travers le rein du chien de sang additionné de saccharose s'accompagne de l'hydrolyse de ce dissaccharide (fonction interne du rein). En même temps, on constate une augmentation rapide de la diurèse du rein isolé (fonction excrétrice).

Nous avons donc pu mettre en évidence le retentissement de la fonction interne du rein sur sa fonction d'élimination.

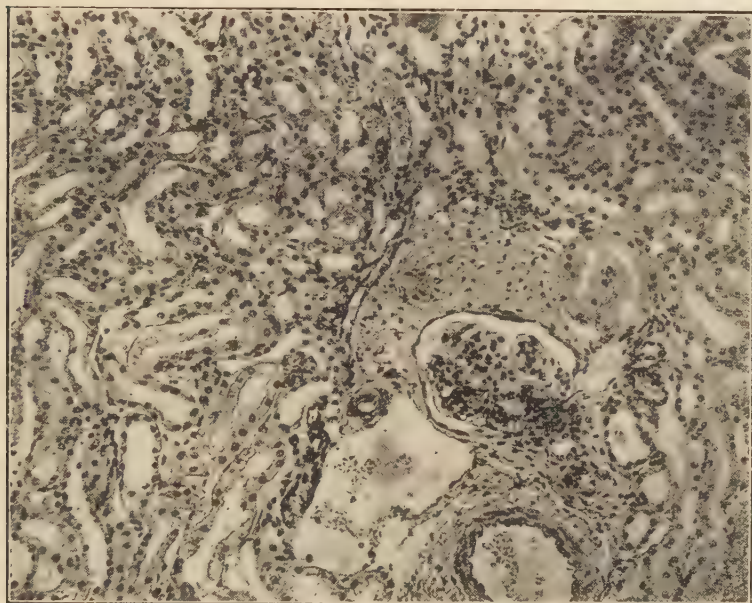


FIG. 52. — *Rein de chien après la perfusion avec du sang additionné de saccharose : Image de diurèse. Béance des tubes contournés. Aplatissement de l'épithélium.*

(Fix. Bouin. — Color. hématéine-éosine.)

IV. — FONCTIONS INTERNES DU REIN ET THÉORIES DE LA SÉCRÉ- TION RÉNALE.

Qu'il nous soit permis, pour terminer ce chapitre relatif aux rapports entre la fonction excrétrice et la fonction interne du rein, de remarquer combien il est difficile de concilier les théories dites de « réabsorption tubulaire » avec les fonctions internes du rein.

Depuis que Ludwig a soutenu que les constituants dialysables du plasma filtrent au niveau du glomérule et se résorbent partiellement au niveau des tubules, Koranyi d'une part, Cushny de l'autre, ont développé des arguments en faveur de cette conception.

D'après cette théorie, l'épithélium du tube contourné fonctionnerait de dehors en dedans, résorbant les éléments contenus dans la lumière des tubes et les rejetant vers le sang.

Il est assez peu aisé de concilier une pareille théorie avec l'existence des fonctions internes du rein. Il est difficile, en effet, d'admettre que l'ammoniaque ou l'acide hippurique se forment au niveau du glomérule. Dans ces conditions, on est amené à admettre que les cellules du tube contourné ou de la partie large de l'anse de Henle fonctionnent dans deux sens opposés, ce qui, après tout, n'est pas impossible. Mais les expériences très précises de Turchini ont montré qu'une fonction interne du rein, l'oxydation du bleu de méthylène, s'effectuait dans le tube contourné dans le sens même du passage du colorant, c'est-à-dire de dedans en dehors, du capillaire sanguin vers la lumière du tubule.

L'existence de fonctions internes du rein semble donc mieux s'accorder avec les théories qui font jouer au tube contourné un rôle sécrétoire prépondérant dans la formation de l'urine.

IV. — LE PROBLÈME DES HORMONES ET PARHORMONES RÉNALES

Dans leurs premières recherches, Brown-Séquard et d'Arsonval étaient guidés par l'hypothèse que le rein est une glande endocrine. Depuis ces premiers travaux, nombreux sont, nous l'avons vu, les auteurs qui se sont efforcés de mettre en évidence une sécrétion interne du rein. Nous n'avons pas manqué, dans notre chapitre des « Méthodes d'études des fonctions internes du rein », de critiquer la valeur physiologique de leurs expériences.

Quarante ans après les premières publications sur ce sujet, la formation par le rein d'hormones ou de parhormones n'est pas encore bien démontrée. Nous allons rapidement rappeler ce que l'on sait sur les sécrétions internes du rein normal et celles du rein lésé.

I. — SÉCRÉTIONS INTERNES DU REIN NORMAL

Quatre groupes de travaux plaident en faveur de ces sécrétions internes du rein normal. Ce sont les études sur les propriétés du sérum de la veine rénale, le pouvoir diurétique des extraits rénaux, l'opothérapie rénale, enfin l'action cardio-vasculaire des extraits de reins.

1° PROPRIÉTÉS DU SÉRUM DE LA VEINE RÉNALE

Depuis les expériences de l'époque de Vitzou, aucune confirmation nouvelle n'a été fournie des propriétés antitoxiques du sérum de la veine rénale. Cela provient sans doute de ce que la méthode d'étude employée par les auteurs prête à de sérieuses critiques : les physiologistes qui se sont occupés de la question ont, en effet, tenté de démontrer que le sérum de la veine rénale allongeait la survie des animaux néphrectomisés. Biedl a fait une première objection concernant la variabilité de la survie de ces animaux, en dehors de tout traitement. On pourrait également remarquer que l'animal néphrectomisé présente des troubles si profonds de son métabolisme

qu'il est bien difficile de tirer de l'action d'une substance quelconque sur son état des conclusions sur les propriétés physiologiques normales de cette substance.

2° POUVOIR DIURÉTIQUE DES EXTRAITS RÉNAUX

Nous avons rappelé avec quelle prudence il fallait accueillir les données cliniques concernant l'action diurétique des extraits rénaux dans les néphrites. Les expériences de Charles Richet fils, J.-J. Gournay et Minet sont plus démonstratives, en ce sens que le procédé employé par ces auteurs pour recueillir le produit formé dans le rein laisse à penser que la substance diurétique pourrait passer dans les vaisseaux. Nous avons rappelé cependant des critiques de P. Carnot et F. Rathery : ces auteurs n'ont pas observé que le sang de perfusion d'un rein possédât un pouvoir diurétique sur un autre rein perfusé.

Les expériences de Charles Richet fils et de ses collaborateurs mériteraient cependant d'être reprises, par exemple en injectant chez un chien le plasma d'un sang ayant passé plusieurs fois à travers un rein en survie.

3° OPOTHÉRAPIE RÉNALE

Ce n'est pas parce que le tissu rénal possède des substances ayant des vertus thérapeutiques qu'il faut conclure à une sécrétion interne intervenant dans des conditions physiologiques normales. C'est ainsi, par exemple, que l'opothérapie hépatique employée dans le traitement des anémies graves peut très bien être remplacé par l'opothérapie rénale dans les mêmes conditions (J. Mouzon). Est-ce une raison pour conclure que le rein intervient d'une façon importante dans l'hématopoïèse ?

Timofeew, Tschoboksaroff ont montré qu'une injection d'extrait de rein augmente de huit à vingt-deux fois l'écoulement de la lymphe du canal thoracique. Doit-on admettre, de ce fait, que le rein possède une sécrétion interne lymphagogue ?

Que conclure également des résultats de l'opothérapie rénale dans les néphrites ? Nous avons cité à ce sujet l'opinion de J. Castaigne et nous ne pouvons que nous ranger à ses conseils de prudence dans l'appréciation des résultats de cette thérapeutique.

En somme, l'opothérapie rénale, à l'heure actuelle, ne peut, en aucune façon, fournir la preuve d'une sécrétion interne du rein.

L'existence de substances néphropoïétiques a d'ailleurs été interprétée par Carnot et ses collaborateurs d'une façon plus biologique et qui ne préjuge pas d'une sécrétion interne rénale.

4° EXISTE-T-IL UNE PARHORMONE RÉNALE AYANT UNE ACTION SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE ?

En étudiant les effets cardio-vasculaires des autolysats spontanés et artificiels du rein, nous avons posé la question de l'existence d'une substance, normalement déversée dans les vaisseaux de cet organe et ayant une action sur le cœur et les vaisseaux.

Rappelons les faits expérimentaux qui nous avaient amené à émettre cette hypothèse.

On peut obtenir du tissu rénal, par autolyse artificielle (hydrolysé acide), une substance fortement hypotensive et déterminant une excitation parasympathique importante et prolongée. D'autre part, en laissant le rein s'autolyser spontanément à l'étuve, on peut parfois recueillir, en perfusant ses vaisseaux, une substance fortement hypertensive. Nous n'avons pas manqué de faire remarquer que l'intérêt pharmacodynamique de nos expériences était indiscutable, mais qu'on ne pouvait en tirer aucune conclusion physiologique quant à une fonction interne du rein agissant sur le système cardio-vasculaire.

Nous n'avons pas manqué de rappeler les recherches d'Abelous et Bardier sur l'uro-hypertensine et l'uro-hypotensine et de souligner les différences physiologiques qui nous empêchent de raccorder nos expériences avec les leurs.

Nous avons rappelé également les travaux classiques de Tigerstedt et de ses collaborateurs sur la substance hypertensive désignée par eux sous le nom de rénine et qui se montre énergiquement vasoconstrictrice.

Enfin, nous avons mentionné les toutes récentes recherches de Petrowski qui, par une technique plus proche des méthodes physiologiques, obtient en perfusant des reins isolés, une substance agissant sur le cœur et les vaisseaux.

En réalité, même si l'on démontre qu'il existe dans le sang de la veine rénale une substance hypertensive ou hypotensive, l'existence

d'une fonction interne, cardio-vasculaire du rein ne peut être démontrée. Trois possibilités sont en effet à envisager :

a) ou bien on se trouve en présence d'une substance exogène momentanément retenue par le rein,

b) ou bien la substance à effet cardio-vasculaire provient de l'autolyse anormale du tissu rénal,

c) ou bien elle constitue une sécrétion interne vraie.

Nous allons envisager successivement ces trois hypothèses.

a) S'AGIT-IL D'UNE SUBSTANCE EXOGENE RETENUE PAR LE REIN ? —

Nous avons soulevé déjà cette question à propos de l'uro-hypertensine. On sait que, pour Abelous et Bardier, cette substance pourrait provenir des amines provenant de la putréfaction intestinale et destinées à être éliminées par le rein. Plus récemment, C.-S. Danzer, J.-G. Brody et A.-L. Mills ont décrit l'existence d'une substance hypertensive dans le sang des malades atteints d'hypertension artérielle.

Or, s'il est vrai que ces substances exogènes sont destinées à être éliminées par l'urine, on peut penser que toute diminution de la sécrétion urinaire aura pour effet de retenir dans la veine rénale ces produits hypertenseurs. C'est ce que se demande C. Hilding Anderson. Cet auteur a déterminé une diminution de l'excrétion par des procédés exclusivement mécaniques, en enlevant chez le lapin 60 à 70 % de la substance rénale. Sur 38 lapins opérés, 29 sont morts avec des signes de diminution de l'excrétion, se traduisant par une forte réduction de la créatine et de l'urée. Or, malgré cette diminution manifeste de l'excrétion, aucun de ces animaux n'a présenté de modifications de la pression artérielle.

b) S'AGIT-IL DU PRODUIT DE L'AUTOLYSE ACCIDENTELLE DU REIN ?

— A cette question, il semble qu'on puisse répondre dans certains cas par l'affirmative. Les recherches que nous avons poursuivies avec M. le professeur G.-H. Roger viennent de recevoir une intéressante confirmation expérimentale de la part de J.-R. Cash. Dans une série de mémoires, cet auteur a établi que, chez les chiens, la réduction chirurgicale de 50 à 80 % de la substance rénale détermine assez régulièrement une élévation marquée de la pression artérielle. Or, cet auteur a constaté que cette élévation de pression n'était pas due à la diminution de l'excrétion, mais à des fragments de tissu rénal endommagé laissés en place. Reprenant ces expériences sur

ces bases, il a vérifié qu'à la condition de laisser un fragment de rein isolé de la circulation générale et, par conséquent, s'autolysant sur place, on obtient, en détruisant par ailleurs une partie du parenchyme rénal, une élévation de la pression artérielle. Fait plus intéressant encore, il ne semble pas s'agir d'une autolyse banale, car les mêmes opérations recommencées sur la rate au lieu du rein ne déterminent pas les mêmes phénomènes cardio-vasculaires.

Il est évident que, si les expériences de J.-R. Cash étaient confirmées, elles constitueraient une base physiopathologique intéressante pour l'explication de certaines hypertensions consécutives à des lésions rénales. Il est curieux de remarquer que cette autolyse *in situ* du rein n'est pas sans analogie avec la production des néphrotoxines si bien étudiées par J. Castaigne et F. Rathery. Il faut encore rapprocher des recherches de Cash, celles de Czerni et Keleman, qui constatent la formation dans le rein, momentanément privé de circulation, de substances élevant considérablement le métabolisme basal.

Mais on ne peut, à vrai dire, parler là d'une fonction interne normale du rein : les faits ainsi étudiés ressortissent à la pathologie expérimentale et non pas à la physiologie.

c) S'AGIT-IL D'UNE SÉCRÉTION INTERNE VRAIE ? — Nous avons désiré reprendre cette question en utilisant non pas des autolysats, ni des liquides de perfusions faites dans des conditions plus ou moins physiologiques, mais en nous servant d'un sang ayant passé plusieurs fois à travers le rein dans des conditions telles qu'en l'état actuel de nos connaissances, nous n'ayons pu constater aucun trouble fonctionnel de cet organe.

Nous avons pratiqué deux fois cette expérience.

EXPÉRIENCE n° 1, octobre 1927. — Chien de 16 kilogrammes anesthésié à la chloralose. Ablation du rein gauche après injection intra-artérielle de sang citraté du chien lui-même et perfusion de ce rein, avec ce même sang, suivant la technique de perfusion que nous avons décrite avec Henri Bénard. Le sang passe régulièrement à travers le rein, à raison de 123 centimètres cubes à la minute. Nous recueillons 50 centimètres cubes de sang après le quinzième passage, soit une demi-heure après le début de l'expérience, et trente secondes après ablation du rein. Ces 50 centimètres cubes sont injectés très rapidement, en quarante-cinq secondes, dans la veine saphène d'un autre chien.

On ne constate aucune modification appréciable de la pression artérielle (fig. 53). On s'assure par l'examen de l'urine sécrétée par le rein perfusé que l'excrétion de ce rein se produisait de façon normale.

EXPÉRIENCE n° 2, octobre 1927. — Chien de 12 kilogrammes anesthésié à la chloralose. Expérience conduite de la même façon. On prélève 20 centimètres cubes de sang de perfusion, ayant passé douze fois à travers le rein de ce chien,

et on l'injecte au rythme de 1 centimètre cube par seconde dans la veine saphène d'un autre chien. On ne constate aucune modification de la pression artérielle (fig. 54).

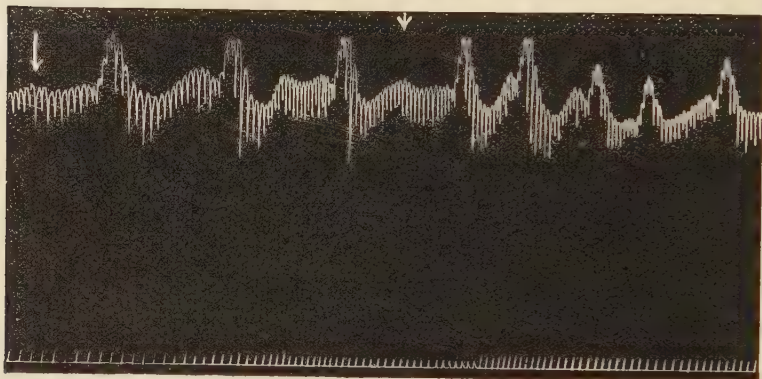


FIG. 53.

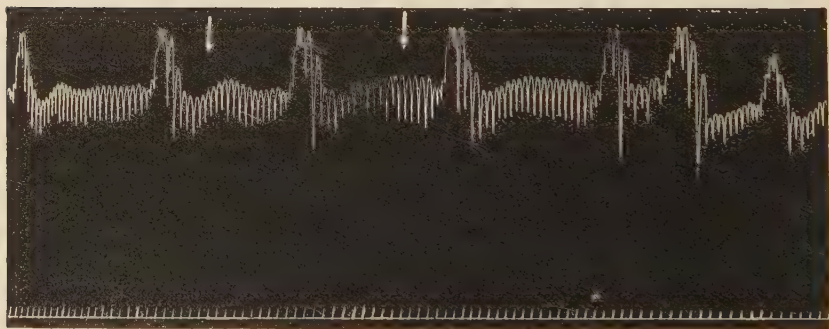


FIG. 54.

Ainsi l'injection chez le chien de sang citraté ayant perfusé un grand nombre de fois à travers le rein ne détermine aucune modification de la pression artérielle. Il semble donc bien établi qu'un rein fonctionnant normalement ne déverse pas dans la circulation une substance influant d'une façon notable sur le fonctionnement du cœur et des vaisseaux.

Il faut encore se demander si le rein perfusé fonctionnant aussi normalement que possible en dehors de l'organisme, ne sécrète pas une substance à action vasculaire qui s'élimine par l'urine. C'est ce que nous avons voulu rechercher par l'expérience suivante.

EXPÉRIENCE n° 3, octobre 1927. — Chien de 14 kilogrammes anesthésié à la chloralose. Même technique de perfusion du rein que dans les expériences n°s 1 et 2. On recueille 10 centimètres cubes d'urine sécrétée par le rein perfusé et on l'injecte dans la veine saphène d'un autre chien. On constate une hypotension extrêmement nette, mais passagère, et ne s'accompagnant pas de bradycardie ni de renforcement des oscillations systodiastoliques. Les effets obtenus sont assez semblables à ceux reproduits dans les expériences de Frey et Krant (fig. 55).

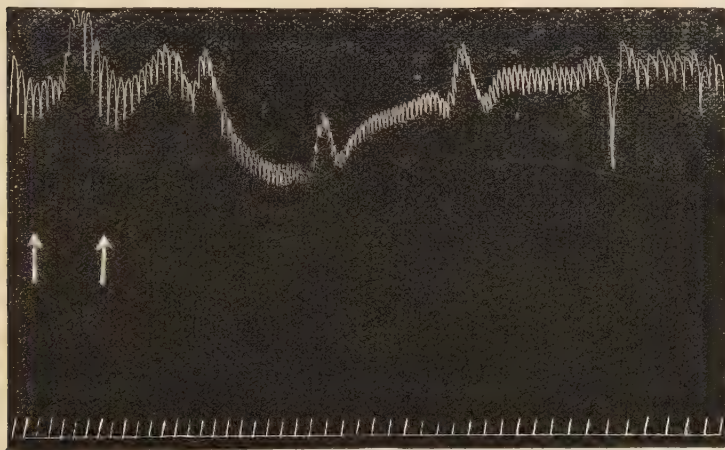


FIG. 55.

Il semble donc bien établi que le rein, même isolé de l'organisme et perfusé avec un sang citraté, puisse sécréter une urine contenant une substance agissant sur le cœur et les vaisseaux. Mais s'agit-il d'une substance simplement extraite du sang, ou édifiée par le rein, ou même résultant simplement de son métabolisme normal ? C'est ce qu'il est impossible de préciser.

CONCLUSIONS. — Les recherches que nous reproduisons orientent donc vers la probabilité du déversement dans les vaisseaux d'une substance agissant sur le système cardio-vasculaire lorsque le fonctionnement normal du rein est modifié, en particulier lorsque des

processus d'autolyse spontanée peuvent y prendre naissance. Par contre, *il est impossible, à l'heure actuelle, de parler d'une véritable sécrétion interne du rein déversant dans les vaisseaux une hormone ou une parhormone agissant sur le cœur ou sur les vaisseaux.*

II. — SÉCRÉTIONS INTERNES DU REIN LÉSÉ

Beaucoup plus intéressantes semblent être les sécrétions internes du rein lésé.

Depuis les recherches initiales de Lindemann, la production par le rein lésé de substances douées d'un pouvoir toxique pour son propre tissu a fait l'objet de nombreux travaux. Ce sont surtout les recherches de J. Castaigne et F. Rathery qui ont contribué à démontrer l'existence d'hétéro et d'isonéphrotoxines et à préciser la portée de ces constatations en pathologie humaine.

Après l'excellente étude que vient d'en publier récemment F. Rathery (1), il serait superflu d'exposer à nouveau la question. Nous renvoyons donc sur ce point aux pages de son traité nouvellement paru. Nous rappellerons les éléments de ses conclusions dans notre chapitre de déductions pathologiques.

*
**

EN CONCLUSION, le problème des hormones et parhormones rénales reste encore posé en ce qui concerne la production par le rein normal de substances douées de propriétés physiologiques. Par contre, il n'est pas impossible que le rein lésé produise un certain nombre de substances, autolytiques ou autres, dont les néphrotoxines sont, à l'heure actuelle, les mieux connues.

(1) RATHERY (F.) : *Traité de Physiologie normale et pathologique*, t. III, pp. 690-700. Masson, édit., 1928.

VI

LA RÉGULATION DES FONCTIONS INTERNES DU REIN

Après cet exposé des différentes fonctions internes du rein et de leur importance au point de vue du métabolisme général, il est permis de se demander si chacune de ces fonctions internes est régie par des lois particulières ou si l'on ne peut pas dégager des conceptions générales sur leur mode de régulation.

On peut, en particulier, se demander si c'est le système nerveux ou l'équilibre humoral qui intervient comme facteur essentiel de régulation de ces fonctions internes.

Bien que la question n'ait pas fait l'objet de nombreux travaux, on peut cependant rapporter ici les arguments en faveur de l'une et l'autre thèse.

I. — RÉGULATION NERVEUSE

Les descriptions histologiques de Berkley (1893) et celle de Smirnow (1901), révélant l'existence de terminaisons fibreuses au niveau du tube contourné, doivent être certainement prises en considération.

Parmi les plus récents travaux concernant le rôle du système nerveux dans les fonctions rénales, nous citerons ceux de Mauerhoffer (1917), Bellido (1917), P. Carnot, F. Rathery et P. Gérard (1921), Ellinger (1921), Hara (1922), Pico (1923), Ambard (1924), Kichikawa (1925), Ellinger et Hirt (1925).

Il ne faut pas se dissimuler que, malgré l'importance de ces travaux, le fait que le rein continue à fonctionner : 1° lorsqu'il est énervé, 2° lorsqu'il est transplanté ou greffé, 3° lorsqu'il est perfusé, montre bien que le système nerveux n'est pas indispensable à la sécrétion rénale.

Les arguments les plus importants sur le contrôle nerveux de la fonction interne du rein ont été fournis par Ellinger et Hirt. Pour ces auteurs, les nerfs rénaux supérieurs régulariseraient le débit de l'eau et les dissociations électrolytiques de certains éléments de l'urine, tandis que les nerfs rénaux inférieurs régiraient la concentration en ions H, la formation de l'ammoniaque et l'élimination des acides et des phosphates, constituant donc des agents de contrôle des fonctions internes du rein.

Guillaumin et M.-P. Weill pensent que le système nerveux joue un rôle dans la sélection des molécules acides ou alcalines (pseudo-phosphaturies nerveuses). Delaunay, se fondant sur l'action de la pilocarpine et de l'atropine, admet l'existence de nerfs excito-sécréteurs.

Théohari et Todder, Courmont et André ont décrit des modifications cellulaires en rapport avec des phénomènes de sécrétion.

Enfin il faut insister sur les expériences de P. Carnot et F. Rathery, qui conduisent à admettre l'existence de nerfs fréno-sécréteurs au niveau du rein.

Toute la question est de savoir si ce contrôle nerveux de la fonction rénale possède une grande influence en ce qui concerne les fonctions internes. Aussi, en attendant des expériences plus complètes, mieux vaut tenir compte des données concernant la régulation humorale qui sont, jusqu'ici, beaucoup plus importantes.

II. — RÉGULATION HUMORALE

Il est hors de doute que les modifications dans l'équilibre des humeurs interviennent puissamment dans la régulation des fonctions internes du rein.

En étudiant la synthèse de l'acide hippurique, l'ammonio-formation et l'oxydo-réduction des matières colorantes, nous avons eu l'occasion d'insister sur ce point.

a) RÉGULATION HUMORALE DE LA SYNTHÈSE HIPPURIQUE

Nous avons constaté que trois facteurs, au moins, influaient sur cette synthèse : la présence d'un radical aromatique, la concentration moléculaire en acide benzoïque et la concentration en ions H.

Mais nous avons eu soin d'insister sur ce fait que la concentration moléculaire du plasma en acide benzoïque ne constitue pas le facteur essentiel de la synthèse hippurique, tout au moins chez certains animaux. On ne saurait s'en étonner si l'on admet que cette synthèse est équilibrée au niveau du rein par une hydrolyse diastatique, les lois générales d'équilibre des processus réversibles régissant le phénomène. Nous avons rappelé, d'après Snapper, qu'au cours de la perfusion du rein de brebis, on n'obtenait une synthèse de l'acide hippurique qu'à la condition d'ajouter au sang une quantité infime de benzoate de soude de l'ordre de 150 milligrammes. Par contre, rappelant les expériences d'A. Desgrez et J. Adler, complétées récemment par celle de C.-E. Koch, nous avons insisté sur l'importance considérable de la concentration en ions H dans la synthèse de l'acide hippurique. Nous avons montré que l'acidité réelle jouait un rôle particulièrement important chez les carnivores, qui constituent précisément le groupe animal où la synthèse de l'acide hippurique est localisée au niveau du rein.

Nous en avons conclu que les lois physico-chimiques qui président à la synthèse de l'acide hippurique sont bien différentes de celles qui régissent la sécrétion dans l'urée ou d'autres déchets du métabolisme non modifiés par le rein.

b) RÉGULATION DE LA FORMATION DE L'AMMONIAQUE PAR LE REIN

Dans nos expériences, poursuivies en collaboration avec M. Henri Bénard, nous avons pu montrer d'une façon directe l'influence de l'abaissement du pH sur la production de l'ammoniaque. Les chiffres que nous rapportons permettent même de penser qu'il y a un pH optimum pour cette ammonio-formation.

Les critiques de l'équation d'Hasselbach, faites par Polonowski et Boulanger, conduisent également à cette déduction que la formation de l'ammoniaque n'est pas liée aux variations du pH par une simple équation du second degré, mais exige, pour s'effectuer, des conditions optima d'acidité ionique.

De toutes façons, il est incontestable que ce sont les variations de la concentration ionique des urines qui constituent de beaucoup le facteur le plus important de la formation de l'ammoniaque au niveau du rein.

c) RÉGULATION DE L'OXYDORÉDUCTION

Nous avons rappelé que, *in vitro*, les expériences d'Aubertin, Aubel et Mauriac et les nôtres, poursuivies en collaboration avec M. René Wolff, révèlent l'importance de la concentration ionique dans la réduction du bleu de méthylène par le tissu rénal.

Bien plus, *in vivo*, on peut encore vérifier l'importance de l'acidité actuelle des urines dans l'oxydoréduction des colorants utilisés pour la mesure du rH. En collaboration avec M. René Wolff, nous avons eu l'occasion de le démontrer en ce qui concerne le bleu de méthylène, la thionine et le bleu de toluidine.

De ces trois groupes d'expériences concernant les principales fonctions internes du rein, on pourrait encore rapprocher celles qui se rapportent à tous les processus enzymatiques propres à la cellule rénale. C'est un caractère général des actions fermentatives que de s'effectuer d'une façon optima dans des conditions rigoureuses de pH.

Ces remarques nous conduisent donc à une conclusion très générale : c'est que les fonctions internes du rein sont particulièrement sensibles aux variations de la concentration en ions H du plasma.

Très différents sont les facteurs humoraux qui règlent les fonc-

tions excrétrices de cette glande; ils sont essentiellement régis par la concentration moléculaire, dans le plasma, des substances que le rein doit éliminer. Il y a, pour les substances dites sans seuil, une relation étroite entre la concentration de ces corps de déchet dans le sang et leur concentration dans l'urine. Quant aux substances qui possèdent un seuil rénal, c'est encore leur concentration moléculaire dans le sang qui règle leur passage dans l'urine ou leur rétention dans les humeurs. Par conséquent, la concentration moléculaire du plasma constitue un facteur capital des fonctions excrétrices du rein.

Par contre, la concentration en ions H est loin de posséder la même influence sur les fonctions excrétrices que sur les fonctions internes. Chujiro Nakagawa, d'une série d'expériences, arrive même à conclure que les modifications du pH n'influent sur l'excrétion qu'au prorata de leurs effets vaso-moteurs.

Nous sommes donc amené, en matière de conclusion, à énoncer cette remarque concernant la régulation des fonctions internes du rein : *en dehors des facteurs circulatoires, les fonctions excrétrices du rein sont particulièrement sensibles à la concentration moléculaire du plasma, et les fonctions internes à la concentration ionique.*

VII

ALTÉRATIONS PATHOLOGIQUES DES FONCTIONS INTERNES DU REIN

Nous désirons que ce chapitre de déductions pathologiques soit aussi court que possible.

On ne saurait, en effet, être trop prudent sur ce sujet.

Les notions que nous avons développées ici sont encore trop neuves pour que l'application des données expérimentales ait pu être faite en clinique avec toute la rigueur désirable. Des années seront nécessaires pour que l'observation des malades, complétée par des recherches de laboratoire, puisse dire ce qu'il y a d'important dans les altérations pathologiques des fonctions internes.

Nous nous proposons, quant à nous, de consacrer à ces études de physiologie pathologique les recherches nécessaires. C'est donc sous toutes réserves que nous indiquerons l'intérêt que présente la notion des fonctions internes du rein dans un certain nombre de problèmes étiologiques, physio-pathologiques, diagnostiques et thérapeutiques.

I. — FONCTIONS INTERNES DU REIN ET PROBLÈMES ÉTIOLOGIQUES

Les fonctions internes du rein normal et celles du rein lésé ont chacune leur rôle dans l'étiologie des néphrites.

A. — L'AMMONIO-FORMATION ET LE DÉTERMINISME DES LÉSIONS DANS LES NÉPHRITES TOXIQUES

Martin Fisher et Reiss, Stieglitz, ont insisté sur la réaction acide que présentent les cellules au cours de l'intoxication par les métaux lourds. Mac Nider, dans ses patientes études expérimentales sur les néphrites toxiques, a montré le rôle considérable de l'acidose dans le déterminisme des lésions. Les dégâts déterminés par les sels de métaux lourds sont aggravés et élargis par l'acidose secondaire qui se développe. On peut diminuer la gravité des néphrites toxiques en injectant des alcalins en même temps que les sels de métaux lourds.

On a voulu voir dans cette acidité de la cellule rénale une impuissance de celle-ci à se défendre contre l'acidose par l'ammonio-formation. Cette dernière fonction interne du rein constituerait donc un processus de défense de la cellule rénale, et sa déficience pourrait avoir un rôle important dans la genèse des lésions déterminées par les métaux lourds.

B. — LES NÉPHROTOXINES ET LEUR RÔLE EN PATHOLOGIE

Les recherches de J. Castaigne et F. Rathery, dont on trouvera l'exposé dans le récent traité de ce dernier auteur, établissent que les néphrotoxines peuvent jouer, en pathologie, un rôle d'une importance considérable.

C'est ainsi que, d'après ces auteurs, la lésion unilatérale du rein détermine, par la production de néphrotoxines, des dégâts anatomiques dans le rein du côté opposé. Malgré les constatations différentes d'Albarran et Léon Bernard, d'A. Gosset et d'un certain

nombre d'autres auteurs, les recherches de J. Castaigne et F. Rathery restent appuyées sur des arguments expérimentaux de grande valeur. Ces auteurs ont montré, de plus, que le sérum d'animaux atteints de lésions rénales est doué de propriétés directement néphrotoxiques.

Le sérum d'un homme atteint de néphrite est toxique *in vitro* pour le rein du lapin ou du cobaye, alors que le sérum d'un homme normal n'est pas toxique *in vitro* pour le rein de ces animaux.

Déjà Delamarre, Moussu, Léry, Charrin, en déterminant chez des femelles pleines des lésions unilatérales du rein, observaient des altérations du rein des nouveau-nés. J. Castaigne et F. Rathery, reprenant de façon méthodique ces expériences, ont constaté que la production d'une néphrite chronique chez la mère peut être à l'origine, chez les descendants, de lésions du tube contourné. Ces expériences les ont conduits à préciser l'étiologie, en pathologie humaine, de la débilité rénale héréditaire.

II. — FONCTIONS INTERNES DU REIN ET PROBLÈMES DE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Qu'il nous soit permis de rappeler rapidement l'intérêt des fonctions internes du rein dans le coma diabétique, l'acidose des néphrites et les hypertensions d'origine rénale.

a) FONCTIONS INTERNES DU REIN ET COMA DIABÉTIQUE

L'acidose diabétique est une acidose cétogène. A ce titre, deux fonctions internes du rein peuvent être en lutte contre elle : la production de l'ammoniaque et la destruction des corps cétoniques.

J. Snapper et ses collaborateurs ont montré que la cétonurie persiste au cours de l'acidose. Cet auteur, dans ses récentes conférences en Angleterre et en Amérique, a beaucoup développé l'importance des fonctions internes du rein dans le coma diabétique.

Dans une conférence récente (1), le professeur d'Amsterdam s'exprime dans les termes suivants :

« Si l'on rappelle que le rein normal peut détruire les corps cétoniques, il est possible que, dans certains cas de diabète, la cétose provienne partiellement du fait que les tissus chargés de la destruction des corps cétoniques ne peuvent plus les détruire.

« Je diviserai volontiers ainsi les états de coma : 1° ceux où la cétose est amenée uniquement par l'hyperproduction des corps cétoniques; même si la destruction est tout à fait normale, l'hyperproduction peut être telle que tout l'organisme soit submergé, pour ainsi dire; si, dans ces cas, on donne de l'insuline, la production est inhibée et les patients se rétablissent de leur coma; 2° ceux où l'hyperproduction des corps cétoniques est légère, mais où les organes destructeurs de ces corps, les reins par exemple, sont endommagés.

« Si l'on donne de l'insuline dans ces cas, l'hyperproduction des

(1) J. SNAPPER : « Non-excretory functions of the kidney » (*Proceedings of the Staff meetings of the Mayo Clinic*, vol. II, n° 50, p. 303, 14 déc. 1927).

corps cétoniques est naturellement inhibée et les corps cétoniques disparaissent, mais l'organisme reste intoxiqué par d'autres poisons liés à l'insuffisance rénale. La lésion des reins cause la mort. »

Comme nous ne tenons pas à développer ce chapitre des altérations pathologiques des fonctions internes du rein, nous ne saurions insister sur les réserves qu'il convient d'apporter à cette opinion de Snapper. Il est incontestable que d'autres facteurs, en particulier la défaillance cardiaque (Marcel Labbé et Raoul Boulin), peuvent déterminer la mort du diabétique acidotique, malgré la disparition de l'acidose sous l'influence de l'insulinothérapie.

b) FONCTIONS INTERNES DU REIN ET ACIDOSE DES NÉPHRITES

Il est incontestable que, dans l'acidose des néphrites, l'ammonioformation semble être considérablement réduite.

Dans son récent travail, poursuivi sous la direction de M. le professeur P. Carnot, Jacques Lenormand écrit : « L'hyperammoniurie normale après ingestion d'un acide minéral ne se manifeste plus dans l'acidose rénale (1). Dans l'acidose avec rein intact, telle l'acidose diabétique, la fonction ammoniacale peut jouer dans des proportions considérables, et le coefficient ammoniacal peut s'élever beaucoup, atteindre et même dépasser 20 %. Il n'en est pas de même de l'acidose rénale, où le coefficient ammoniacal reste normal, ou peut dans certains cas s'abaisser considérablement... La déficience de la fonction ammoniacale entraîne la déperdition des bases fixes de l'organisme. L'hyponatrémie a pour corollaire l'hypernatrurie, et il serait peut-être intéressant de voir ce que peut donner l'étude d'un rapport ammoniacque/sodium au cours des acidoses, rapport qui, *a priori*, serait augmenté dans les céto-acidoses et diminué dans l'acidose rénale. »

Il se peut également qu'au cours de l'acidose des néphrites le rein perde ses propriétés de destruction d'un certain nombre d'acides organiques.

Nous n'insistons pas davantage sur l'importance des fonctions internes du rein dans l'acidose des néphrites, car nous avons dit

(1) JACQUES LENORMAND : *Contribution à l'étude de l'acidose rénale* (Travail de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu), thèse de médecine, pp. 70 et 79. Amédée Legrand, édit., Paris, 1929.

combien il était difficile de les apprécier lorsque la rétention des déchets du métabolisme entraîne de si profondes perturbations de la nutrition.

c) FONCTIONS INTERNES DU REIN
ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE D'ORIGINE RÉNALE

Nous avons rappelé les expériences classiques de Tigerstedt et Bergmann, complétées par celles de nombreux auteurs, concernant l'action hypertensive des extraits de rein. Nous avons étudié avec M. le professeur G.-H. Roger l'hypertension prolongée que détermine l'injection intraveineuse de certains autolysats du rein. Doit-on admettre que ces expériences puissent permettre d'expliquer les hypertensions artérielles si fréquemment liées aux lésions du rein, comme l'ont montré les travaux de M. le professeur F. Widal et de ses élèves ? Loin de nous une pareille hypothèse. La sécrétion par le rein d'une substance hypertensive n'est probablement pas une fonction physiologique normale. De plus, il n'est pas sûr, malgré les expériences de J.-R. Cash, que de telles substances autolytiques soient déversées par le rein malade dans la circulation. Même si l'on arrivait à démontrer, dans le sang des malades présentant une hypertension consécutive à des lésions rénales, l'existence d'une substance hypertensive (C.-S. Danzer, J.-G. Brody et A.-L. Mills), son origine rénale resterait encore à prouver. Il ne serait pas impossible, en effet, que, sous l'influence des perturbations profondes amenées dans le métabolisme par la rétention des déchets azotés ou autres, des substances hypertensives anormales prennent naissance. Il se peut également que l'imperméabilité rénale entraîne la rétention dans le sang d'amines hypertensives provenant de la putréfaction intestinale : certains auteurs allemands penchent vers cette hypothèse.

Il faut donc se montrer extrêmement prudent lorsqu'il s'agit de transposer dans le domaine de la clinique des expériences physiologiques, surtout lorsque ces expériences sont poursuivies avec des produits autolytiques ou des extraits d'organes.

III. — FONCTIONS INTERNES DU REIN ET PROBLÈMES DE DIAGNOSTIC

La notion d'élaborations internes au niveau du rein mérite d'être retenue dans les problèmes de diagnostic liés à l'acidose, aux ammoniuries, à l'exploration fonctionnelle du rein.

A. — FONCTIONS INTERNES DU REIN ET ACIDOSE

Nous venons de rappeler que, dans l'acidose diabétique, l'ammoniurie est plus considérable que dans l'acidose des néphrites; la diminution de l'ammoniurie chez un diabétique pourrait faire soupçonner, comme l'a remarqué Snapper, une altération de la fonction rénale, si l'on n'avait à sa disposition des moyens de diagnostic plus évidents et plus faciles, tels que la recherche des cylindres et la mesure de l'azotémie.

B. — FONCTIONS INTERNES DU REIN ET DIAGNOSTIC DES LÉSIONS DU FOIE

Dans un récent article intitulé : « L'exploration fonctionnelle du foie par l'étude des rapports azotés urinaires et coefficient ammoniacal corrigé », N. Fiessinger et Ch.-O. Guillaumin ont fait une juste critique des rapports ammoniacaux utilisés antérieurement à la découverte de Nash et Benedict.

Ces auteurs rappellent les services que peut rendre l'étude des rapports azotés urinaires (Rapports de Maillard : Indice d'imperfection uréogénique et coefficient d'oxydation vraie; Rapport de Lanzenberg, dit coefficient d'acidose; Rapport de Derrien et Clogne ou rapport N. Formol N. Hypobromite) pour le diagnostic des maladies du foie.

Mais il est indispensable, actuellement, de tenir compte de la production par le rein d'une certaine quantité d'ammoniaque. Comme cette production est plus importante lorsque la concentration en ions H des urines est plus élevée, N. Fiessinger et

Ch.-O. Guillaumin ont proposé de corriger le coefficient ammoniacal par la formule d'Hasselbach modifiée par Schroeder.

Ce coefficient ammoniacal corrigé exprimé par la formule :

$$C. A. C. = \frac{N. \text{ Formol}}{N. \text{ hypobromite}} \quad (pH - 4,2)$$

1,6

Le coefficient ammoniacal corrigé de N. Fiessinger et Ch.-O. Guillaumin constitue une heureuse modification des formules classiques pour l'évaluation des rapports azotés urinaires.

La formation de l'ammoniaque au niveau du rein ne doit pas faire perdre de vue, en effet, que cet organe n'est pas probablement le seul à régler le taux de l'ammoniurie et que la glande hépatique joue dans cette régulation un rôle important.

Le foie ne modifie pas l'ammoniurie en élevant l'ammoniémie; par contre, il est vraisemblable que, dans les maladies du foie, il y a augmentation dans le sang de l'ammoniogène, c'est-à-dire de la substance préformatrice de l'ammoniaque.

Les récentes recherches de Taubenhaus et de ses collaborateurs plaident dans ce sens.

Mann et Magath ont observé, à la suite de l'ablation du foie, une grosse augmentation du taux de l'ammoniaque urinaire pouvant atteindre 50 % de l'azote total. « A l'état normal, écrivent Marcel Labbé et F. Népveux (1), on ne trouve que des traces d'ammoniaque dans le sang circulant; mais, lorsque le métabolisme protéique est troublé, il y a une répercussion sur le métabolisme ammoniacal. Au cours des grandes insuffisances hépatiques, des cirrhoses, de l'ictère grave, du cancer du foie, on trouve des coefficients d'ammoniurie parfois très élevés, l'organisme est impuissant à transformer en urée toute l'ammoniaque du métabolisme; dans ces cas, le débit considérable d'ammoniaque urinaire ne s'accompagne pas d'acidose, le pH des urines est peu abaissé, les acides organiques sont normaux, il n'y a pas d'acide cétonique, la réserve alcaline se maintient dans les limites normales; il semble que le rein n'ait pas été sollicité à fabriquer de l'ammoniaque dans l'unique but de saturation, mais que l'ammoniurie traduise un trouble du métabolisme des protéiques où le foie est en cause. »

Ces remarques ne s'appliquent, bien entendu, qu'aux cas où la

(1) MARCEL LABBÉ et FL. NEPVEUX : *Acidose et alcalose*, p. 114. Masson, édit., 1928.

clinique fait soupçonner l'existence de lésions hépatiques ; elles n'empêchent pas l'exploration de la fonction ammonio-formatrice du rein, par exemple par l'épreuve de l'ammoniurie provoquée (Derrien et Olivier, Janbrau, Cristol et Bonnet).

C. — FONCTIONS INTERNES ET EXPLORATION FONCTIONNELLE DU REIN

En lisant les travaux d'Achard et de Castaigne, Achard et Clerc, Léon Bernard, A. Chauffard et Cavasse, F. Widai, A. Weill et F. Abrami, sur l'exploration de la perméabilité rénale par le bleu de méthylène, on remarque les précautions prises par ces auteurs pour faire réapparaître dans l'urine les colorants que la glande rénale n'avait pas complètement oxydés. Il ne serait pas impossible, en se plaçant dans des conditions de pH rigoureusement déterminées, d'explorer chez l'individu sain et le malade l'oxydoréduction rénale. Peut-être y a-t-il là une intéressante méthode d'étude des fonctions internes du rein.

Tout récemment, sous le titre de : *A new test of renal function*, R.-F. Brain et H.-D. Kay ont proposé d'étudier les fonctions du rein par son pouvoir de dédoublement des glycéro-phosphates. Leur méthode est basée sur le fait que, d'après leurs recherches, la teneur du rein en phosphatase est parallèle à son pouvoir d'excrétion.

Ils recueillent les urines du matin pendant deux heures et injectent par voie intraveineuse dans 10 centimètres cubes d'eau, 5 grammes de glycéro-phosphate de soude (contenant 0,55 de P.). Ils recueillent les urines de l'heure qui suit l'injection et y dosent le phosphore. Chez le sujet normal, l'augmentation des excrétions phosphorées dans l'heure qui suit l'injection dépasse 150 milligrammes. Si la quantité trouvée est inférieure, c'est qu'il y a lésion rénale. D'après R.-F. Brain et H.-D. Kay, cette épreuve donnerait des résultats s'accordant mieux avec le tableau clinique d'insuffisance rénale que la mesure de la concentration de l'urée et que l'épreuve d'élimination de la phénolsulfonephtaléine.

IV. — FONCTIONS INTERNES DU REIN ET PROBLÈMES DE THÉRAPEUTIQUE

On a tiré des arguments de l'existence des fonctions internes du rein pour justifier l'opothérapie rénale, le régime de Petrén chez les diabétiques et l'administration d'alcalins dans les néphrites.

A. — OPOTHÉRAPIE RÉNALE

Ici encore, nous renvoyons au traité de J. Castaigne, déjà cité, pour les faits cliniques et expérimentaux qui justifient l'emploi de l'opothérapie rénale au cours des néphrites.

B. — RÉGIME DE PETRÉN ET FONCTIONNEMENT DU REIN

J. Snapper a tenté de justifier le régime gras de Petrén, employé par cet auteur chez les diabétiques, par l'existence des fonctions rénales de cétoniérèse. « Si l'on admet, écrit cet auteur (1), que le rein ait une telle action sur la destruction des corps cétoniques, on peut peut-être comprendre un fait qui restait toujours difficilement explicable. Petrén, de Lund (Suède), a montré que les diabétiques avec cétose pouvaient être traités avec succès par des régimes riches en graisses. C'est assez difficile à comprendre, puisque la graisse est la principale source des corps cétoniques. On penserait que les malades avec acidose devraient éviter les graisses, et cependant Petrén en donnait de grandes quantités à ses malades. Le régime de Petrén, cependant, n'est pas seulement caractérisé par une grande quantité de graisses; il y a aussi une ration modérée d'hydrates de carbone, mais (et c'est, je pense, le trait caractéristique) une extrême restriction des protéines. Si le diabète compliqué d'acidose est traité par des graisses en abondance, quelques hydrates de carbone et à peine de protéines, le malade va bien aussi longtemps qu'il reste à l'hôpital, mais, s'il rentre chez lui, il y a de grandes chances pour qu'il retombe

(1) J. SNAPPER : *Non-excretory functions of the Kidney*, loc. cit., p. 303.

dans le coma en deux ou trois semaines. Le malade essaie de continuer son régime chez lui, mais ordinairement il ne maintient pas l'extrême restriction des protéines. Il augmente la ration de protéines sans changer les autres, et une sévère acidose s'établit. Il faut chercher l'explication de cette action élective des protéines sur le métabolisme des corps cétoniques. N'est-il pas possible que la presque suppression des protéines soulage le rein, puisque la plus difficile fonction rénale est l'excrétion de l'azote ? Quand les protéines sont prises en plus grandes quantités, la fonction du rein est surchargée et la destruction des corps cétoniques devient impossible. »

C. — ALCALINOTHÉRAPIE DES NÉPHRITES

On a proposé de donner aux malades présentant de l'acidose rénale de grandes quantités de bicarbonate de soude. Fetter propose de lui substituer des phosphates alcalins. Cordier et Delore donnent à leurs malades des phosphates bibasiques de soude. La solution de Fisher, également employée en injections intraveineuses, est à base de carbonate de soude.

En principe, l'alcalinothérapie au cours des néphrites avec acidose semblerait justifiée pour compenser l'ammonio-formation déficiente. Mac Nider n'a-t-il pas montré que les lésions déterminées par l'injection de nitrate d'urane était moins grave lorsqu'on administrait du bicarbonate de soude. Mais, comme l'ont bien montré de toutes récentes recherches de Stieglitz, les alcalins sont par eux-mêmes très nocifs pour la cellule rénale, et il faut se montrer ménager de leur administration dans les néphrites graves.

EN RÉSUMÉ, il est nécessaire, à l'heure actuelle, de tenir compte de l'existence de fonctions internes du rein pour comprendre un certain nombre de problèmes cliniques, tant au point de vue étiologiques ou physio-pathologique qu'au point de vue du diagnostic et du traitement.

Mais nous avons rapporté la plupart des faits cliniques cités dans ce chapitre, en laissant aux auteurs la responsabilité de leurs méthodes et de leurs conclusions.

Nous estimons, en effet, que bien des années de recherches sont encore nécessaires avant de généraliser ces notions en pathologie humaine, et l'on ne saurait être trop prudent pour tirer des déductions cliniques de ces données nouvelles.

CONCLUSIONS

De même que le foie, le rein possède des fonctions internes importantes à côté de ses fonctions excrétrices.

Ces fonctions internes déterminent, au niveau du tube urinifère, la formation de substances nouvelles qui présentent un intérêt physiologique considérable.

Nous apportons dans ce mémoire un certain nombre d'expériences qui confirment l'existence d'élaborations intérieures intéressantes, au niveau de la glande rénale, et qui précisent les méthodes permettant de les étudier. Nos propres recherches sur la physiologie du rein concernent : les enzymes, les autoylsats, l'ammonio-formation, les phénomènes oxydoréducteurs, l'hydrolyse des lipides, l'équilibre minéral, la perfusion du rein, l'anastomose urétéro-veineuse, la cytologie du tube contourné en lumière infra-rouge et quelques expériences complémentaires sur les techniques d'exploration des fonctions internes.

*
**

Les fonctions internes du rein sont difficiles à étudier du fait de leur intrication avec les phénomènes d'excrétion. Il y a donc intérêt à aborder l'exploration d'une élaboration quelconque par les procédés les plus différents, en tenant compte des données de la physiologie et de l'histologie.

Parmi ces techniques d'étude, seules celles qui ne troublent pas le jeu physiologique normal de la glande rénale fournissent des résultats indiscutables.

Nous les qualifions de méthodes physiologiques directes. Ce sont : l'examen comparatif des sangs artériels et veineux, la perfusion du rein, l'analyse comparée du sang et de l'urine.

Les différences remarquées entre les propriétés du sang veineux rénal et celles du sang artériel permettent d'affirmer l'existence de certaines élaborations internes, telles que l'ammonio-formation. Pour d'autres fonctions, au contraire, l'insuffisance des techniques chimiques ou physiologiques n'autorise pas à tirer des conclusions fermes de la comparaison des sangs artériels et veineux. Au surplus, il ne faut pas oublier que les modifications du sang veineux rénal reflètent à la fois les productions intérieures et la sécrétion externe de la glande.

La perfusion fournit des renseignements de la plus haute valeur. Nous avons apporté aux techniques classiques un certain nombre de perfectionnements et nous avons mis au point un appareil spécialement adapté à l'étude des fonctions internes du rein. Seules doivent être qualifiées de perfusions les expériences de circulation artificielle où la fonction physiologique de la glande rénale est aussi respectée que possible.

La comparaison du sang et de l'urine apporte des résultats dont la valeur n'est pas discutable, à condition toutefois que la fonction d'excrétion soit normale. Son emploi est souvent restreint par les limites d'erreur des techniques chimiques. Nous avons appliqué cette méthode à l'étude de la fonction oxydoréductrice du rein.

S'opposant à ces méthodes physiologiques directes d'étude des fonctions internes, les méthodes physiologiques indirectes ne fournissent que des résultats difficiles à interpréter.

Nous avons tenté de mettre en évidence des fonctions internes en comparant les résultats de l'anastomose urétéro-veineuse, de la ligature des uretères et de la néphrectomie bilatérale: cette méthode comporte, dans son principe même, des causes d'erreur considérables. Nous avons été appelé, au cours de nos expériences sur l'anastomose urétéro-veineuse, à décrire des troubles humoraux et des lésions histologiques déterminées par cette opération expérimentale. Les résultats de l'anastomose urétéro-veineuse unilatérale laissent supposer la production par le rein de substances toxiques. La ligature des uretères n'empêche pas certaines fonctions internes du rein, telle la synthèse de l'acide hippurique, de se manifester.

La destruction éleective des éléments du rein n'a pas fourni jusqu'ici de résultats physiologiques qui soient à l'abri des plus fortes critiques.

Quant aux expériences poursuivies à l'aide de tissu rénal *in vitro*, d'extraits de reins, d'enzymes rénaux, d'autolysats de la glande rénale, elles sont intéressantes à titre de premier essai,

de recherches préliminaires, et doivent toujours être complétées par des investigations plus physiologiques.

Les méthodes histologiques apportent peu de renseignements sur les fonctions internes du rein si l'on se borne à étudier la morphologie histologique du tube urinifère. Nous avons exploré la cytologie du tube contourné dans une série d'espèces animales en employant une technique optique nouvelle : la photographie en lumière infrarouge. Cette étude nous a fourni des images cellulaires remarquablement précises, mais rien, sur les photogrammes obtenus, ne nous permet de supposer l'existence de fonctions internes. Par contre, l'histologie expérimentale, et en particulier les recherches de physiologie cytologique sur l'oxydoréduction de certains colorants, contribuent à préciser la localisation des fonctions oxydoréductrices de la glande rénale.

Quant aux données de la physiologie comparée, elles ont surtout le mérite de nous rappeler qu'en matière d'élaborations intérieures, il ne faut jamais généraliser à tous les animaux les résultats obtenus en expérimentant sur une espèce.

*
**

Les fonctions internes du rein sont nombreuses.

Nous en avons distingué cinq principales : l'ammonio-formation, les fonctions de synthèse, les fonctions d'oxydoréduction, les fonctions d'hydrolyse et celles de destruction des corps cétoniques.

L'ammoniaque peut être fabriquée par le rein. Nous en apportons des démonstrations nouvelles basées sur la mesure de l'ammoniémie et les résultats de nos perfusions. Il est actuellement impossible de préciser à partir de quelle substance : urée, acides aminés, cyanates ou autres, le rein fabrique l'ammoniaque. Cette base volatile prend naissance, au niveau du rein, dans des conditions différentes de celles où elle se produit dans d'autres tissus. L'élévation de l'acidité ionique est la condition essentielle de la fabrication de l'ammoniaque par le rein; c'est elle qui constitue l'excitant de la fonction ammonio-formatrice du rein.

Les fonctions de synthèse du rein, actuellement les mieux connues, sont celles qui aboutissent à la formation de l'acide hippurique et de ses homologues. Nous apportons une étude critique des expériences publiées sur ce sujet, et nous insistons sur les causes d'erreur, tant physiologiques que chimiques, d'un certain nombre

de recherches admises cependant par la majorité des physiologistes. Non seulement le rein forme de l'acide hippurique, mais il est, chez certaines espèces animales seulement, le seul organe qui puisse effectuer cette synthèse. Nous insistons sur l'indépendance complète de la fonction de synthèse et de la fonction d'excrétion. Nous rappelons que la conjugaison des acides aromatiques avec des amines variées apparaît comme une fonction absolument générale de la glande rénale. Enfin, étudiant l'influence sur cette synthèse de la concentration moléculaire du plasma en acides aromatiques et amines et celle de la concentration en ions H, nous soutenons que les lois physico-chimiques présidant à la synthèse de l'acide hippurique sont bien différentes de celles qui régissent la sécrétion d'autres constituants urinaires non modifiés par le rein.

Les fonctions oxydoréductrices du rein sont très variées. Cet organe peut effectuer des oxydations très électives, comme le démontre la β -oxydation des acides gras à radical aromatique. La déshydratation de la créatine ou l'oxydation des purines joue peut-être, dans certaines espèces animales, un rôle physiologique important. La réduction de la bilirubine par le rein peut être un fait expérimental, mais il est impossible actuellement d'en préciser l'importance, par rapport à l'excrétion simple de l'urobiline, dans l'élimination urinaire totale de ce dernier pigment. L'oxydoréduction des matières colorantes au niveau du rein constitue un phénomène d'un intérêt tout particulier qui s'éclaire à la lumière des données physico-chimiques modernes : nous avons montré qu'au cours même de la diurèse il est facile de mettre en évidence cette fonction interne du rein.

Les fonctions d'hydrolyse du rein sont en rapport avec les enzymes nombreux et actifs qui se trouvent dans cette glande. La destruction des hydrates de carbone par la glande rénale est probablement le témoin d'autres fonctions internes importantes. La destruction des graisses possède sans doute, dans certaines espèces animales, une signification particulière. Le dédoublement des composés phosphorés organiques pose le problème d'une phosphaturie d'origine rénale.

La découverte récente de la fonction de destruction par le rein des corps cétoniques, complétée par la critique des expériences classiques sur la cétodiurèse hépatique, met en valeur une nouvelle fonction interne dont l'importance, dans certains cas pathologiques, n'est sans doute pas négligeable.

*
**

Les fonctions internes du rein n'ont pas seulement pour effet de faciliter l'excrétion des déchets du métabolisme. Par surcroît, elles ont un retentissement physiologique plus considérable sur l'ensemble de l'organisme. Nous discutons la part de ces fonctions internes dans le maintien de l'équilibre acido-basique et la destruction des corps cétoniques.

Bien que relativement indépendantes, les fonctions internes du rein et les fonctions excrétrices peuvent réagir l'une sur l'autre : la notion des fonctions internes ne doit donc pas être méconnue des expérimentateurs qui explorent la sécrétion de l'urine.

Le problème de l'existence d'hormones ou de parhormones rénales est encore loin d'être résolu, et il faut se méfier de l'interprétation donnée à des expériences poursuivies dans des conditions physiologiques imparfaites.

Nous discutons l'existence d'une régulation nerveuse des fonctions internes du rein. Nous soutenons le rôle prédominant de la régulation humérale. Nous sommes amené à énoncer la remarque suivante : en dehors des facteurs circulatoires, les fonctions excrétrices du rein sont particulièrement sensibles à la concentration moléculaire du plasma et les fonctions internes à la concentration ionique.

*
**

On ne saurait être trop prudent dans les déductions pathologiques qu'on serait tenté de tirer de ces recherches expérimentales sur les fonctions internes du rein.

A titre d'indication, nous rappelons cependant que, dans un vaste domaine clinique, ces notions nouvelles sont susceptibles d'application.

On ne pourrait, à l'heure actuelle, aborder un certain nombre de problèmes étiologiques (sur les néphrites), physiopathologiques (sur les néphrites, l'acidose, le coma diabétique, l'hypertension artérielle d'origine rénale), diagnostiques (sur les différentes acidoses, la signification de l'ammoniurie), thérapeutiques (sur l'opothérapie rénale, les régimes gras chez les diabétiques, la cure alcaline dans les néphrites), sans tenir compte de l'existence des fonctions internes de la glande rénale.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

VU :

*Le Président de thèse,
Doyen de la Faculté de médecine,*

G.-H. ROGER.

BIBLIOGRAPHIE

I. — DÉFINITION

II. — HISTORIQUE

- L. AMTARD. — *Physiologie normale et pathologique des reins*, Paris, Masson, édit., 2^e édition, 1920.
- ARQUEMBOURG (L.-E.-CH.). — *Etude expérimentale de l'influence de l'opothérapie rénale en ingestion sur le rein et les éliminations rénales, chez l'homme atteint de néphrite*, thèse de Lille, n^o 30, 1906-1907.
- BIEDL (ARTHUR). — *Innere Sekretion; ihre physiologischen Grundlagen und ihre Bedeutung für die Pathologie*, 2^e vol., pp. 385-392. Urban et Schwarzenberg, édit., Berlin, 1913.
- BROWN-SÉQUARD. — « Importance de la sécrétion interne des reins démontrée par les phénomènes de l'anurie et de l'urémie » (*Arch. de Physiol. norm. et path.*, Paris, 1893, 5 s., V, pp. 778-786).
- BROWN-SÉQUARD et D'ARSONVAL. — « Sur l'effet de l'injection de suc organique extrait des reins » (*C. R. Acad. Sciences*, t. CXV, p. 139; 1892).
- CARLES (J.) et MICHEL. — « Du pouvoir néphrotoxique de la macération rénale, administrée par ingestion » (*C. R. Soc. Biol.*, n^o 58, p. 276; 1905).
- CLAUDE-BERNARD. — *Leçons sur les propriétés physiologiques des liquides de l'organisme*, 1859.
- CHATIN et GUINARD. — « De la sécrétion interne du rein » (*Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol.*, p. 137; 1900).
- CASTAIGNE (J.). — *Epreuve du bleu de méthylène et perméabilité rénale*, thèse de Paris, 1900.
- CHOUPIN (F.). — « Opothérapie rénale, méthode Renaut-Dubois. Ingestion de macération de rognons crus de porc. Résultats cliniques » (*Revue de Médecine*, 1905, XXV, pp. 64 et 130).
- GROSMARIE (C.-H.). — *Recherches expérimentales sur la sécrétion interne des reins; phénomènes circulatoires*, thèse de Nancy, 1902.
- LÉPINE (R.). — « Sur une auto-intoxication d'origine rénale » (*C. R. Acad. des sciences*, 1889, p. 991, et *Soc. de Méd.*, 1893).
- LEWANDOWSKY (M.). — « Wirkungen des Vieren extraktes auf die glatten Muskeln, der Haut » (*Centralblatt f. physiol.*, n^o 14; 1900).
- SINDEMAN. — « Sur le mode d'action de certains poisons rénaux » (*Ann. Inst. Pasteur*, p. 49; 1900).

- LIVON. — « Sécrétions internes : glandes hypertensives » (*C. R. Soc. Biol.*, p. 98 ; 1898).
- MEYER (E.). — « I. Faits relatifs à la sécrétion interne des reins » (*Arch. de Physiol. norm. et path.*, Paris, 1894, 5^e s., VI, pp. 179-181) ; — « Contribution à l'étude de la pathogénie de l'urémie » (*Archives de physiol.*, 1893, p. 760, et *Acad. des Sciences*).
- PAGE et DARDELIN. — « Traitement des Néphrites par la *Maceratio Renalina Porci* » (*Presse Médicale*, 1904, II, p. 810).
- RATHERY (F.). — *Traité de physiologie normale et pathologique*, t. III, Paris, Masson, édit., 1928.
- RENAUT. — « Pouvoir sécrétoire des épithéliums des tubes contournés du rein et valeur thérapeutique de leurs produits » (*Bull. gén. de Thérap.*, 147, p. 3 ; 1901 ; — « Opothérapie rénale dans l'albuminurie » *Sem. Médic.*, p. 148 ; 1903).
- RENAUT (J.). — « Pouvoir sécrétoire et signification glandulaire des épithéliums des tubes contournés du rein en valeur thérapeutique de leurs préproduits solubles dans l'eau » (*Académie de médecine*, 22 déc. 1903).
- ROGER (G.-H.). — « Le sang et les sécrétions internes » (*Presse Médic.*, n° 94, p. 1428, 23 novembre 1927).
- SNAPPER (J.). — « Non excretory functions of the kidney » (*Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic*, vol. II, n° 50, p. 300, 14 déc. 1927).
- PI Y SUNER (A.). — « Sur le pouvoir antitoxique des reins » (*Journal de Physiol. et de Pathol. génér.*, 7, p. 935 ; 1905).
- TEISSIER et FRAENKEL. — « Effets physiologiques des injections sous-cutanées d'extrait rénal » (*Arch. de Phys.*, p. 108 ; 1898).
- TIGERSTEDT (K.) und BERGMANN. — « Niere und Kreislauf » (*Skandinavisches Archiv. für physiol.*, S. 223, n° 8, 1898).
- VITZOU (A.-N.). — « La sécrétion interne des reins démontrée par les effets des injections de sang veineux rénal défibriné » (*Biblioth. intern. de l'Alliance scientifique universelle*, Bucarest, *Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, fasc. 1, pp. 901 et 926, 15 nov. 1901).

III. — MÉTHODES D'ÉTUDE DES FONCTIONS INTERNES DU REIN

1. — MÉTHODES PHYSIOLOGIQUES DIRECTES

A. — ÉTUDE COMPARATIVE DES SANGS ARTÉRIELS ET VEINEUX

- BARCROFT et BRODIE. — « The gaseous metabolism of the kidney » (*Journ. of Physiol.*, XXXII, p. 18 ; 1905).
- BINET (LÉON) et FABRE (RENÉ). — « Variations du taux du soufre sanguin au cours de l'asphyxie » (*Soc. de Biol.*, séance du 21 juillet 1928).
- COLOMBIÈS (H.). — *Recherches expérimentales et cliniques sur la cholestérine et son métabolisme*, thèse de Toulouse, 1924.
- GREVELD (S. VAN) et HAAN (J. DE). — « Sur la consommation en sucre des reins » (*Arch. néerl. de Physiol.*, 10, pp. 397-400 ; 1925).

- FEE (A.-R.) et HEMINGWAY (A.). — « L'utilisation de l'oxygène par le rein » (*Journ. de Physiol.*, LXV, pp. 100-108; 1928).
- GRIGAUT (A.) et YOVANOVITCH (R.). — « Lipogénèse et lipodogénèse dans l'organisme animal » (*Soc. de Biol.*, séance du 10 janvier 1925).
- HAYMAN (J.-H.) jun. et SCHMIDT (C.-F.). — « The gaseous metabolism of the dog's kidney » (*Am. Journ. Physiol.*, LXXXIII, 502-512; 1928).
- LUMIÈRE (A.), GRANGE (R.-H.) et MALAVAL (R.). — « Le pH du sang artériel et du sang veineux » (*C. R. Acad. des Sciences*, CLXXXVIII, p. 364, 28 janvier 1929).
- NASH, THOMAS (P.). — « The kidney factor in phlorizin diabetes » (*Journ. Biol. Ch.*, LI, pp. 171-181, mars 1922).
- WATANOBE (S.). — « Métabolisme rénal dans la néphrite expérimentale » (*Proc. Imp. Acad.* [Japon], II, pp. 445-446; 1926).

B. — PERFUSION DU REIN

- BAINBRIDGE (E.-A.) and VANS (C.-L.-E.). — « The heart, lung, Kidney preparation » (*Journ. Physiol.*, t. XLVIII, p. 278; 1914).
- CARNOT (P.) et RATHERY (F.). — « La sécrétion de l'urée, du chlorure de sodium et du glucose au cours des perfusions rénales » (*C. R. Biol.*, LXXXVII, p. 233, 24 juin 1922).
- CARNOT (P.) et RATHERY (F.). — « Sur la perfusion rénale. Premier mémoire » (*Journ. Phys. et Path. gén.*, XXIII, p. 625; 1925).
- CARNOT (P.), RATHERY (F.) et GÉRARD. — « Recherches sur la perfusion rénale. Influence du système nerveux sur le rendement urinaire » (*C. R. Soc. Biol.*, 28 mai 1921).
- CARNOT (P.), RATHERY (F.) et GÉRARD (P.). — « Recherches sur la perfusion rénale » (*C. R. Soc. Biol.*, LXXXIV, p. 448; 1921).
- CARNOT (P.), RATHERY (F.) et GÉRARD (P.). — « Le rendement urinaire (rapport du débit urinaire du débit sanguin) comme estimation du travail rénal » (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIV, p. 960; 1921).
- CRUICKSHANK (E.-W.-H.) et ORAHOVATS (D.). — « A method for the perfusion of the kidney with deoxygenated blood of known oxygen tension » (*Journ. of Physiol.*, LX, pp. 322-328, 4 sept. 1925).
- CRUICKSHANK (E.-W.-H.) et TAKENCHI (K.). — « The effect of changes in venous blood pressure on the rate of the flow through and the gaseous metabolism of the kidney » (*Journ. of Physiol.*, LX, pp. 120-130, 14 juillet 1925).
- DICKER (E.) et ANDERSEN (CH.). — « Contribution à l'étude de la circulation collatérale du rein chez le chien » (*C. R. Soc. Biol.*, XCVII, p. 1831; 3 déc. 1927).
- GALEHR (D.) et ITO (T.). — « Ein experimenteller Nachweis der Bildung giftiger Harnsubstanzen in der Niere » (*Zeitschr. f. d. Ges. exp. med.*, n° 55, pp. 115-151; 1927).
- GILBERT (A.) et VILLARET (MAURICE). — « La circulation porto-rénale et ses modifications dans les affections hépatiques » (*Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol.*, n° 3, mai 1906).
- MILLOT (J.). — « Sur une fonction d'élimination des graisses par le rein chez les mammifères carnassiers » (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCVII, pp. 1474-1476; 1927).

- NAKAGAWA (CHUZIRO). — « Studien über die Harnsekretion (Etudes sur la sécrétion urinaire » (*Arch. ges. Phys.*, CCI, pp. 402-415; 1923).
- NAKAGAWA (CHUZIRO). — « Der Einfluss der Wasserstoffionen Konzentration auf die Harnbildung der Künstlich durchstromten Niere » (*Arch. ges. Phys.*, CCIII, pp. 612-619; 1924).
- NOBÉCOURT. — *Traité d'Anatomie* de Poirier, t. V, fasc. I, p. 30.
- STARLING (E.-H.). — « Das Herz-Lungen-Präparat » (*Sonderabdruck aus dem Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Urban et Schwazenberg, edit., Berlin).
- STARLING (E.-H.) and VERNEY (E.-B.). — « The secretion of urine as studied on the isolated kidney » (*Proc. Roy. Soc.*, t. XCVII, série B, p. 321; 1925).
- TUFFIER. — « La capsule adipeuse du rein » (*Revue de Chir.*, 1890).
- TUFFIER et SEJARS. — « Les veines de la capsule adipeuse du rein » (*Arch. de Physiol. norm. et pathol.*, 1892).
- VERNEY (E.-B.), et STARLING (E.-H.). — « The secretion by the isolated kidney » (*Journ. Physiol.*, LVI, p. 353-358; 1922).
- VERNEY. — « The secretion of Pituitary in mammals, as shown by perfusion of the isolated kidney of the dog. (*Proc. Roy. Soc.*, série B, XCIX, p. 487; 1926).
- VILLARET (M.). — « *Le syndrome d'hypertension portale*, mémoire de médaille d'or, février 1906.
- *Les troubles du débit urinaire dans les affections hépatiques (étude anatomique, expérimentale et clinique des territoires d'absorption et d'excrétion aqueuse)*, thèse de Paris, Steinheil, édit., 1906.

C. — ÉTUDE COMPARATIVE DU SANG ET DE L'URINE

- JUSTIN-BESANÇON (L.) et WOLF (RENÉ). — « Sur le pouvoir oxydoréducteur du rein au cours de la diurèse. L'élimination des colorants utilisés pour la mesure du rH » (*C. R. Soc. Biol.*, XCVIII, p. 756; 1928); — « Influence du pH » (*Ibid.*, XCVIII, p. 758; 1928).

D. — LA DESTRUCTION ÉLECTIVE DES ÉLÉMENTS DU REIN

- Pour toute la bibliographie concernant les néphrites expérimentales, consulter : W.-M. DE B. MAC NICLER, « Revue sur la néphrite aigüe expérimentale » (*Physiological Reviews*, vol. IV, 1924).
- DOMAGK (G.). — « Lésions röntgeniennes des reins chez l'homme » (*Mediz. Klin.*, XXIII, n° 10, 11 mars 1927).
- HENDRIX, BYRON (M.), et MEYER-BODANSKY. — « The relation of acidosis and hyperglucemia to the excretion of acids, bases and sugar in uranium nephritis » (*Journ. Biol. Ch.*, LX, pp. 657-676, juillet 1924).
- MC QUARRIE, IRVINE et WHIPPLE (G.-H.). — « A study of renal function on Röntgen ray intoxication. Resistance of renal epithelium to direct radiation » (*Journ. Exper. Med.*, vol. XXXV, p. 225; 1922).

2. — MÉTHODES PHYSIOLOGIQUES INDIRECTES

1) EFFETS COMPARÉS DE L'ANASTOMOSE URÉTÉRO-VEINEUSE
DE LA LIGATURE DES URETÈRES ET DE LA NEPHRECTOMIE BILATÉRALE

- ATCHLEY (D.-W.) et BENEDICT (E.-M.). — « The distribution of electrolytes in dogs following ligation of both ureters » (*Journ. Biolog. chem.*, 1927, t. 73, pp. 1-14).
- ANDREWS (EDMUND). — « Experimental uremia » (*Arch. intern. med.*, XL, pp. 548-570 ; 1927).
- BIERRY, RATHERY et BORDET. — « Les variations du sucre libre et du sucre protéique dans le plasma au cours des néphrites chroniques » (*Paris Médic.*, XI, p. 136 ; 1921).
- BIERRY, BORDET et RATHERY (F.). — « Azotémie et hyperprotéidoglycémie expérimentales » (*Acad. des Sciences*, 4 avril 1922).
- BRODIN. — *Les variations de l'azote résiduel*, thèse de Paris, 1913.
- BRÜCK (E.-TH.). — « Ueber Versuche, den Harn einer Niere dauernd in das Blut zu leiten » (*Wiener klinische Wochenschrift*, XXXIX, n° 38, pp. 1058, 16 sept. 1926).
- GOSSET (A.) et LECÈNE (P.). — « A propos de la ligature brusque de la veine cave inférieure » (*Tribune Médic.*, 1904).
- GNOMSKI (H.). — « Le taux du sucre sanguin chez les chiens néphrectomisés » (*C. R. Soc. Biol.*, XCVII, p. 942, 11 mai 1927).
- HARTWICH (A.) et HESSEL (G.). — « Les toxines néphrogènes » (*Klinische Wochenschrift*, VI, n° 35, p. 1650, 27 août 1927).
- HARTWICH et HESSEL. — « Kalium, Calcium und Kochsalzspiegel bei experimentell erzeugter Urämie » (*Klinische Wochenschrift*, VII, n° 2, p. 67, 8 janvier 1928).
- MACAROFF (G.). — « Action mydriatique du sérum et de l'urine dans les néphrites et chez les animaux néphrectomisés » (*Press. Médic.*, 13 janv. 1909).
- NEKLUDOW (W.-N.). — « Résultat de la suppression de la fonction rénale sur le métabolisme de la cholestérine. Urémie expérimentale » (*Z. ges. expth. Med.*, XXXXVII, pp. 70-76 ; 1925).
- OZORIO DE ALMEIDA. — « L'anastomose urétéro-veineuse, nouvelle technique pour l'étude de certaines fonctions du rein » (*C. R. Soc. Biol.*, XCVI, I, p. 383, 12 fév. 1927).
- OZORIO DE ALMEIDA. — « Survie, débit urinaire et pression d'excrétion de l'urine chez le chien porteur d'une anastomose urétéro-veineuse » (*C. R. Soc. Biol.*, XCVI, I, p. 385, 12 fév. 1927).
- OZORIO DE ALMEIDA. — « Recherche de la véritable cause de l'urémie » (*C. R. Soc. Biol.*, XCVIII, n° 7, pp. 510-511, 24 février 1928).
- PTAZEK (L.). — « Sur la réserve alcaline et les corps aromatiques du sang et du liquide céphalo-rachidien chez les chiens néphrectomisés » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. 96, p. 567).

2) ETUDE DES EXTRAITS DE REIN

a) Etude de fragments isolés de tissu rénal

b) Etude des extraits et macérations du rein

- BAYLE (HENRY). — *Recherches expérimentales sur l'hypertrophie compensatrice du rein après néphrectomie unilatérale*, thèse de Paris, 1926, Vigot, édit.
- CARNOT (PAUL). — « Sur l'hyperplasie compensatrice du rein après action de divers agents thérapeutiques » (*C. R. Soc. Biol.*, 5 juillet 1913).
- CARNOT (PAUL). — « Hypertrophie compensatrice du rein après néphrectomie unilatérale » (*C. R. Soc. Biol.*, n° 19, p. 1086, 24 mai 1913).
- LCB (LÉO), MAYER FLEISCHER (L.), TUTTLE. — « The interaction between blood serum and tissue extract in the coagulation of the blood » (*Journ. Biol. Chem.*, LI, avril 1922).
- MORAWITZ et LOSSEN. — « Ueber Haemophilie » (*Deut. Arch. f. klin. med.*, XCIV, p. 110, 1908).
- MILLS (C. A.). — « The activity of lung extract, as compared to extracts of other tissues, in inducing coagulation of the blood » (*Journ. Biol. Chem.*, XL, n° 2, p. 425, déc. 1919).
- MINET (G.-A.). — *La substance diurétique du rein*, thèse de médecine, Paris, 1927.
- RICHEL (CH.) fils. — « Pouvoir diurétique du liquide de perfusion rénale » (*Arch. internat. de Physiol.*, XXIV, fasc. 3, 15 mai 1925).
- RICHEL (CH.) fils. — « Pouvoir diurétique du liquide de perfusion rénale » (*C. R. soc. Biol.*, II, p. 2, 31 mai 1924) ; — « Action des solutions acides sur le pouvoir diurétique du liquide de perfusion rénale » (*C. R. Soc. Biol.*, I, p. 486, 21 février 1925).
- RICHEL (CH.) fils et GOURNAY. — « Action du liquide de perfusion rénale sur l'élimination de l'eau, des chlorures et de l'urée. Modifications de la perméabilité rénale » (*C. R. Soc. Biol.*, p. 657, 1924).
- RICHEL (CH.) fils et MINET (G.-A.). — « Précipitation par le Na Cl à saturation de la substance diurétique du liquide de perfusion rénale ; sa redissolution dans une solution alcaline » (*C. R. Soc. Biol.*, XCII, pp. 488-489, 1925).
- VITZOU. — « Recherches expérimentales sur la sécrétion interne des reins » (*Journ. de Physiol. et Pathol. gén.*, n° 3, pp. 901 et 926 ; 1901).

c) Les enzymes du rein

- AMBARD et VAUCHER. — « Elimination de l'amylase par les reins » (*Scalpel*, 1923, t. 76, pp. 837-41).
- AVERY (O.-T.) and CULLEN (G.-E.). — « Studies on the enzymes of pneumococcus » (*Journ. of exp. Medic.*, n° 32, pp. 547-570 ; 1920).
- BATELLI (F.). — « Préparation de la thrombokénase ; son emploi comme hémostatique » (*C. R. Soc. Biol.*, t. 68, pp. 789-791 ; 1910).
- BATELLI (F.) et STERN (L.). — « Untersuchungen über die Urikase in Tiergeweben » (*Biochem. Zeitschrift*, t. 19, pp. 219-253 ; 1909).
- BATELLI (F.) et STERN (L.). — « Die Aldehydase in den Tiergeweben » (*Biochem. Zeitschrift*, t. 29, pp. 130-151 ; 1910).
- BATELLI (M.) et STERN (L.). — « Die Katalase » (*Ergebniss physiol.*, t. 10, pp. 531-597 ; 1910).

- BATELLI (F.) et STERN (L.). — « Die oxydation der Bernsteinsäure durch Tiergewebe » (*Biochem. Zeitschrift*, t. 30-31, pp. 172-194 et 478-505 ; 1910-1911).
- BATELLI (M.) et STERN (L.). — « Die Alkoholoxydase in den Tiergeweben » (*Biochem. Zeitschrift*, t. 30, pp. 172-194 ; t. 31, pp. 478-505 ; 1910-1911).
- BATELLI (F.) et STERN (L.). — « Passage des oxydones dans les extraits aqueux des tissus » (*C. R. Soc. Biol.*, LXXVII, p. 308 ; 1914).
- BATELLI (F.) et STERN (L.). — « Le mécanisme d'action des ferments oxydants et des ferments réducteurs » (*C. R. Soc. Biol.*, t. 83, pp. 1514-1515 ; 1920 ; — *Archiv. internat. de Physiol.*, t. 18, pp. 403-418 ; 1910).
- BATELLI (F.) et STERN (L.). — « Recherches sur la fumarase, type de ferments hydratants dans les tissus animaux » (*C. R. Soc. Biol.*, t. 84, pp. 305-307 ; 1921).
- BELKINA (L.-G.) FALK (R.-N.) et KREMLEW (L.-L.). — « Influence de l'injection de catalase dans la circulation sanguine sur la teneur des différents tissus en catalase et en anticatalase » (*C. R. Soc. Biol.*, XCVII, 525 ; 1927).
- BRADLEY (H.-C.). — « Isautolysis an autocatalytic phenomenon ? » (*Journ. Biol. chem.*, t. 25, 1916, p. 201 ; t. 59, 1924, p. 151 ; t. 61, 1924, p. 275).
- BRADLEY (H.-C.). — « Studies of autolysis. VIII. The nature of autolytic enzymes » (*Journ. Biol. chem.*, t. 52, pp. 467-484 ; 1922).
- BRAIN (R.-T.) et KAY (H.-D.). — « Kidney phosphatase. II. The enzyme in disease » (*Biochem. Journ.*, XXI, pp. 1104-1108 ; 1927).
- BROCKMEYER (J.). — « Ueber die Wirkung des locains und des strychnins auf einige organlipasen » (*Klin. Wochens.*, n° 3, pp. 1526-1528 ; 1924).
- BRULL (L.) et EICHHOLTZ (F.). — « La sécrétion de phosphate inorganique par le rein » (*Proc. Royal. Soc.*, 1925, t. 99 B, pp. 70-91).
- CLARK (W.-M.). — *The determination of hydrogen ions*, 2^e édition, Williams et Wilkins Co, éditeurs à Baltimore, 1923.
- CLEMENTI (A.). — « Sulla idrolisi fermentiva dell' acido ippurico » (*Atti. R. Acad. Naz. Lincei*, XXXII, pp. 172-174 ; 1923).
- CLEMENTI (A.). — « Deamid enzim dell' asparag. » (*Atti r. Accad. Sineci*, 1922, t. 30-31, p. 488 ; — *Gazz. chim. ital.*, 1924, t. 54, pp. 781-818 ; — *Chem. Abstr.*, 1923, t. 17, pp. 2120-2121 ; — *Chem. Abstr.*, 1925, t. 19, p. 1436).
- CORBETT (D.). — « The quantitative estimation of amyolytic ferments in the urine as a measure of certain pathological conditions » (*The quart. Journ. of Med.*, t. 6, 1912-1913, pp. 351-383).
- DEMUTH (F.). — « Metabolism of phosphorus. I. Hexose-phosphatase in human organs and body fluids » (*Biochem. Zeit.*, CLIX, pp. 415-423 ; 1925).
- DIXON (M.) and THURLOW (S.). — « Studies on xanthine oxidase » (*Bioch. Journ.*, 1924, t. 18, pp. 971-975, 976-988, 989-992).
- DODDS (E.-C.). — « Variations in the diastatic power of the urine in relation to its reaction with a suggested method for the estimation of the diastase content » (*The British Journ. Exp. path.*, 1922, t. 3, pp. 133-137).
- EDLBACHER (S.) et BOUËM (P.). — « Arginase » (*Z. physiol. Chem.*, CVL, pp. 69-90 ; 1925).
- ERDTMANN (H.). — « Ueber Nieren phosphatase und ihre Aktivierung. II et III » (*Ztschr. f. physiol. Chemie*, CLXXVII, pp. 211 et 231 ; 1928).
- ERDTMANN (H.). — « Glycerophosphatspaltung durch Nieren phosphatase und ihre Aktivierung » (*Ztschr. f. physiol. Chemie*, CLXXII, pp. 182-98 ; 1927).
- EULER (H. von). — *Chemie der Enzyme*. — I. Teil. *Allgemeine chemie der Enzyme*, 3^e édition, Bergmann, édit., Munich, 1925.

- EULER (H. von) and LAURIN (L.). — « Ueber die Temperaturempfindlich Keit des Saccharase (Invertase) » (*Zeit. f. Physiol. Chem.*, 1919-1920, pp. 64-114).
- FELIX (K.) and MORINAKA (K.). — « Ueber den Argininstoffwechsel (*Zeit. f. physiol. Chem.*, 1923, t. 132, pp. 152-166).
- MC. GUIRE (G.) and FALK (K.-G.). — « Studies on enzyme action XVIII. The saccharogenic actions of potato juice » (*Journ. Gen. Physiol.*, 1920, t. 2, pp. 215-227).
- HEDIN (S.-G.). — « Les enzymes protéolytiques du rein » (*Zeit. physiol. Chem.*, 1922, CXXII, pp. 307-317).
- HIZUME (K.). — « Ueber Fermentuntersuchungen bei Ernährungsstörungen in Kindesalter » (*Jahrbuch d. Kinderheit*, 1924, t. 106, pp. 227-244).
- HUDSON (C.-S.) and PAINE (H.-S.). — « The inversion of cane sugar by invertase. IV. The influence of acids and alkalies on the activity of invertase » (*Journ. Am. Soc.*, 1910, t. 32, pp. 774-779, 985-989).
- HUNTER (ANDREW) et DAUPHINEE (J.). — « The distribution of arginase in fishes and other animals » (*Proc. Roy. Soc., London*, 1924, LXXXVII B, pp. 227-242).
- HUNTER (A.) and MORRELL (J.-A.). — « The determination of arginine by the use of arginase with applications to the analysis of proteins and the study of tryptic digestion » (*Journ. Biol. Chem.*, t. 63 ; — *Proc. of the Roy. Soc.*, 1925, t. 97, pp. 39-40, 227-242).
- JACOBY (M.). — « Zur trage der spezifischen wirkung der intrazellulösen Fermente » (*Beitrag. gesamt. phys.*, 1903, t. 3, p. 446).
- KANITZ (A.). — « Ueber den Einfluss der wasserstoffionen auf die Invertase des *Aspergillus niger* » (*Pflüg. Arch. gesampts Physiol.*, 1903, t. 100, pp. 547-550).
- KAY (H.-D.). — « Kidney phosphatase » (*Biochem. Journ.*, 1926, XX, pp. 791-811).
- KOSSEL (A.) and DAKIN (H.-D.). — « Ueber die Ariginaze » (*Zeit. f. phys. Chem.*, 1904, t. 41, pp. 321-331).
- LEVENE (P.-A.) and MEYER (G.-M.). — « The action of leucocytes on glucose » (*Journ. of Biol. Chem.*, 1912, t. 11, pp. 361-370).
- LEVENE (P.-A.), YAMAGAWA (M.) et MEDIGRECEANU (F.). — « On nucleases » (*Journ. Biol. Chem.*, 1911, t. 9, pp. 65-84, 389-402).
- LEVENE (P.-A.), YAMAGAWA (M.) and WEBER (J.). — « On Nucleosidases » (*Journ. Biol. Chem.*, 1924, t. 60, pp. 693-706, 707-715, 717-720).
- LOEPER (M.) et BAUMANN (J.). — « Sécrétion peptique et pepsinurie » (*Presse Médic.*, 1922, n° 30, pp. 529-530).
- LOEPER et DEBRAY. — « L'accroissement de l'activité peptique du sérum dans l'imperméabilité rénale » (*C. R. Soc. de Biol.*, 1922, LXXXVI, p. 419).
- MACKAY (L.-L.), MACKAY (E.-M.) et ADDIS (T.). — « Phosphate and Kidney weight » (*Proc. Soc. exp. biol. med.*, 1926, XXIV, CXXX).
- MAESTRINI (D.). — « Contributo alla conoscenza degli enzini nell' urina umana normale et patologica, con speciale riguardo al diabete ed al morbo di Addison » (*Arch. fisiol.*, janv.-févr. 1923, XXI, pp. 68-69).
- MASUMIZU (Y.). — « The fate of amylase introduced into the body of warm-blooded animals » (*Tohoku Journ. of exper. Med.*, 1924, t. 5, pp. 1-11).
- MICHAELIS (L.) and DAVIDSOHN (H.). — « Die Wirkung der Wasserstoffionen auf das Invertin » (*Biochem. Zeit.*, 1911, t. 35, pp. 386-412).
- MORGULIS (SERGIUS) et LEVINE (VICTOR-E.). — « A study of the distribution of catalase in the kidney » (*Proc. Am. Soc. Biol. Chem., J. Biol. Chem.*, 1920, XLI, n° 3, p. 43).

- NELSON (J.-M.) and VOSBURGH (W.-C.). — « Kinetics of invertase action » (*Journ. of Amer. chem. Soc.*, 1916, t. 38, pp. 790-811).
- NEUBERG (C.) et SIMON (E.). — « Sulfatase. V. Animal sulfatase » (*Biochem. Zeit.*, 1925, CLVI, pp. 365-373).
- OPPENHEIMER (CARL). — (*Lehrbuch der enzyme*, G. Thieme, édit., Leipzig, 1927, p. 158).
- RONA (P.) et MISLOWITZ (E.). — « Untersuchungen über Autolyse » (*Biochem. Zeit.*, 1923, t. 140, pp. 517-542 ; 1924, t. 146, pp. 1-25 ; 1924, t. 154, p. 290).
- ROSENFELD (L.). — « Sulfatase. VI. The occurrence and behavior of sulfatase in human organs » (*Biochem. Zeit.*, 1925, CLVII, pp. 434-437).
- ROSENFELD. — « The fermentive de composition of nucleic acid » (*Chem. Zelle u. Gewebe*, 1925, XII, pp. 101-114).
- SCHITTENHELM (A.). — « Ueber die Harnsambildung in gewebsauszügen » (*Zeit. f. physiol. chem.*, 1904, t. 42, p. 251 ; 1904, t. 43, p. 228 ; 1905, t. 45, p. 152 ; 1905, t. 46, p. 354 ; 1906-1907, t. 50, p. 31 ; 1908, t. 57, p. 21 ; 1909, t. 63, pp. 222-248 ; — *Oppenheimer's Handbuch Biochem.*, 1911, t. 4, p. 1).
- SESTER (G.). — « Das Wasserstoffsuperoxyd zersetzende Enzym des Blutes » (*Zeit. f. phys. chem.*, 1903-1905, t. 44 et 51, pp. 257, 318 et 673).
- SLADDEN (A.-F.). — « Some observations on the diastase reaction of the urine » (*The Lancet*, 1922, t. 2, pp. 68-69).
- SMORODINZEW (J.-A.). — « Ueber die wirkung des Histozyms auf die Homologen der Hippursäure » (*Zeit. f. phys. chem.*, 1923, t. 124, pp. 123-139).
- SÖRENSEN (S.-P.). — « Enzymstudien : II. Ueber die Messung und Bedeutung der Wasserstoffionen Konzentration bei enzymatischen Processen » (*Biochem. Zeit.*, 1909, t. 21, pp. 131-304 ; *Ergebniss physiol.*, 1912, t. 12, pp. 292-532).
- STAFFORD (D.-D.) and ADDIS (F.). — « Diastase determinations in urine and blood as a method for the measurement of the functional capacity of the Kidney » (*The quart. Journ. of Med.*, 1923-1924, t. 17, pp. 151-161).
- STAFFORD (D.-D.) et ADDIS (F.). — « Détermination de la diastase de l'urine et du sang pour mesurer la capacité fonctionnelle du rein » (*Quart. Journ. Med.*, 1924, 17, pp. 151-161).
- STEPHUM (O.) et DUREH DELAGE (H.-Y.). — « Etudes sur les autolyses d'organes » (*Biochem. Zeit.*, 1927, CLXXXII, pp. 134-138).
- STEVENS (F.) and WEST (R.). — « The peptase, lipase and inventase of hemolytic streptococcus » (*Journ. of exper. Med.*, 1922, t. 35, pp. 823-845).
- STOCKS (P.). — « The quantitative determination of amylase in bloodserum and urine as an aid to diagnosis » (*Quart. Journal of Med.*, 1915-1916, t. 9, pp. 216-244).
- WAKSMAN, SELMAN (A.) et DAVISON (W.). — « Enzymes » (Baltimore, Williams et Wilkins Co, édit., 1926).
- VOEGTLIN (C.), JOHNSON (J.-M.) and DYER (H.-A.). — « Quantitative estimation of the reducing power of normal and cancer tissue » (*Journ. of Pharm. and exper. therap.*, 1924, n° 24, pp. 305-334).
- WOHLGEMUTH (J.). — « Ueber eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des diastatischen Fermentes » (*Biochem. Zeit.*, 1908-1909, t. 9 et 21, pp. 1-9 et 432-446).
- WOHLGEMUTH (J.). — « Ueber eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des diastatischen Fermentes » (*Biochem. Zeit.*, 1908-1909, t. 9 et 21, pp. 1-9 et 432-446).
- WOHLGEMUTH (J.). — *Grundriss der Ferment methoden* (J. Springer, édit., Berlin, 1913, 364 pages).

d) *Les autolysats du rein*

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « De l'action de l'extrait alcoolique de l'urine humaine normale sur la pression artérielle (*C. R. Soc. Biol.*, avril 1908).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Sur l'action hypertensive de l'urine humaine normale » (*C. R. Soc. de Biol.*, mai 1908).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « De l'action de l'extrait alcoolique de l'urine normale sur la pression artérielle (*C. R. Acad. des Sciences*, avril 1908).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Essai de séparation des substances hypertensives de l'urine normale (*C. R. Acad. des Sciences*, mai 1908).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Sur l'uro-hypertensine et l'action sialogène de l'urine » (*C. R. Soc. de Biol.*, juillet 1908) ; — « Mécanisme de l'action vaso-constrictive due à l'uro-hypertensine » (*C. R. Soc. de Biol.*, juillet 1908).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Sur l'uro-hypertensine » (*C. R. Acad. des Sciences*, juillet 1908).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Action hypertensive de l'urine de l'homme normal. Premières recherches sur l'uro-hypertensine » (*Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, juillet 1908).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Influence de l'âge et du régime alimentaire sur la quantité d'uro-hypertensine des urines » (*C. R. Soc. de Biol.*, déc. 1908).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « L'uro-hypertensino » (*Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, janv. 1909).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « L'uro-hypertensine ; ses rapports avec l'artériosclérose » (*C. R. Congrès français de médecine*, 1909, pp. 55-63).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Action comparée de l'uro-hypertensine et de la triméthylamine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1909, pp. 347-348) ; — « Action physiologique des méthylamines » (*C. R. Soc. Biol.*, mars 1909).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « De l'action myotique et hypotensive de l'urine humaine normale » (*C. R. Acad. des Sciences*, juin 1909) ; — « De l'action de l'uro-hypotensine sur la pression sanguine » (*C. R. Acad. des Sciences*, juin 1909).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « De l'action de l'uro-hypotensine sur la pression sanguine » (*C. R. Soc. Biol.*, juillet 1909).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « L'uro-hypotensine » (*Journ. Physiol. et Pathol. génér.*, sept. 1909).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Effets physiologiques généraux de l'uro-hypotensine » (*C. R. Acad. des Sciences*, 1909, et *C. R. Soc. Biol.*, 1909).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Influence de la saignée sur la résistance des animaux à l'uro-hypotensine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1910, et *C. R. Acad. des Sciences*, 1910).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Influence du nucléinate de soude sur la résistance des animaux à l'uro-hypotensine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1910).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Uro-hypotensine et urémie » (*C. R. Soc. Biol.*, 1910).

ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Essais d'immunisation des animaux contre l'uro-hypotensine. Action antitoxique du sérum des animaux immunisés » (*C. R. Acad. des Sciences*, 1910).

- ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Action hémolysante de l'uro-hypotensine. Résistance du sang d'animal immunisé à l'hémolyse » (*C. R. Soc. Biol.*, 1910).
- ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Uro-hypotensine et vaso-dilatation » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911).
- ABELOUS (J.-E.) et BARDIER (E.). — « Influence de l'oxydation sur la toxicité de l'uro-hypotensine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, et *C. R. Acad. des Sciences*); — « Influence de l'oxydation et du chauffage sur la toxicité de l'uro-hypotensine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911; — « Influence d'une alimentation riche en oxalates sur la sensibilité des lapins à l'uro-hypotensine » (*C. R. Soc. Biol.*, avril 1912).
- ANDERSON, HILDING (C.). — « The relation of blood pressure to the amount of renal tissue » (*Journ. exp. Méd.*, XXXIX, pp. 707-715, mai 1924).
- ANDERSON, HILDING. — « Experimental renal insufficiency. The effects of high protein diet in the presence of low renal function on the kidney, aorta, liver. Changes in the blood pressure and concentration of the blood metabolites » (*Arch. intern. Med.*, 1926, XXXVII, pp. 297-312).
- ASHER (L.). — « Régulation chimique du cœur par le foie » (*Klin. Wochens.*, 1926, V, p. 1236).
- CASH (J.-R.). — « A preliminary study of the blood pressure following reduction of renal substance with a note on simultaneous changes in blood chemistry and volume » (*Bull. J. Hopkins' Hosp.*, 1924, XXXV, pp. 168-180).
- CASH (J.-R.). — « Further studies of arterial hypertension » (*Proc. Soc. exptl. biol. med.*, 1926, XXIII, pp. 609-611).
- DALE et DIXON. — « The action of pressor amines produced by putrefaction » (*Journ. Physiol.*, 1909, 25).
- FREY (K.-K.) et KRANT (H.). — « Un stimulant cardiaque excrété par le rein » (*Zeit. Physiol. Chem.*, 1926, CLVII, pp. 32-61).
- KYLIN (E.). — « L'étiologie de l'hypertonie essentielle » (Congrès de Méd., Stockholm, août 1925 (*Acta medica Scandinavica*, suppl. XVI, p. 282).
- MALOFF. — « Substances vaso-constrictrices se développant dans le sang et les tissus après la mort » (*Arch. Ges. Phys.*, 1924, CCV, pp. 205-209).
- MOURIQUAND (G.) et LEULIER (A.). — « Sur l'adrénaline virtuelle » (*C. R. Soc. Biol.*, 27 oct. 1928).
- MOUZON. — « Que doit-on penser des hormones cardiaques ? » (*Presse Médic.*, 9 mai 1928, p. 582).
- PETROWSKY (W.-W.). — « Von Einfluss der Nierensubstanzen auf das Herz und die Gefässe » (*Arch. ges. Phys.*, oct. 1925, CCX, pp. 294-299).
- ROGER (H.). — « Action des extraits de rein sur le pneumogastrique » (*C. R. Soc. Biol.*, 22 oct. 1921, p. 710).
- ROGER (H.). — « Action des extraits d'organes sur la pression sanguine » (*Presse Médic.*, 12 nov. 1921, n° 91, p. 901).
- ROGER (G.-H.). — *Questions actuelles de biologie médicale*, Masson et C^{ie}, édit., 1924).
- STEPHUM (O.) et DUREH DELAGE (H.-Y.). — « Etudes sur les autolyses d'organes » (*Biochem. Zeit.*, 1927, CLXXXII, pp. 134-138).

3. — MÉTHODES HISTOPHYSIOLOGIQUES

- AVEL (M.). — « Le mécanisme de la coloration des mitochondries par le bleu de méthylène dans le rein des amphibiens » (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. XCII, pp. 870-871).
- BERTRAND (IVAN) et HADZIGEORGIOU (G.). — « Utilisation de l'infra-rouge dans l'étude microscopique du système nerveux central à l'état normal et pathologique » (*Annales de Médecine*, juin 1928, XXIV, n° 1).
- BERTRAND (IVAN) et CALZAVARA (E.). — « L'infra-rouge en cytologie » (*Annales d'Anat. path. et d'Anat. méd. chir.*, mai 1927, IV, n° 5, p. 461).
- CALZAVARA (E.) et BERTRAND (IVAN). — « Emploi de sensibilisateurs photographiques en micrographie histologique » (*Revue d'Optique théor. et instr.*, 1927, VI, p. 397).
- CHAMPY (C.). — « A propos des mitochondries des cellules glandulaires et des cellules rénales » (*C. R. Soc. Biol.*, 1909).
- COURMONT (J.) et ANDRÉ. — « Elimination de l'acide urique par le rein des vertébrés » (*Journ. de Phys. et de Path. gén.*, mars 1905).
- DORNESCO (G.-TH.). — « Sur l'existence d'un segment sexuel dans le tube urinaire du rein des *Lacerta* impubères » (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCIII, pp. 1620-1621).
- EDWARDS (J.-G.). — « A microscopic study of the living kidney after the injection of dyes. Etude microscopique du rein vivant après l'injection de colorants » (*Amer. Journ. Physiol.*, 1^{er} janv. 1926, LXXV, pp. 330-338).
- EHRlich (P.). — *Das Sauerstoffbedürfnis des organismus-Eine farbenanalytische studie*, Berlin, 1885.
- FAURÉ-FRÉMIET (E.), MAYER (A.) et SCHAEFFER (G.). — « Sur la constitution et le rôle des mitochondries » (*C. R. Soc. Biol.*, 1909, LXVI).
- FROMENT (J.) et VELLUZ (L.). — « Acide lactique, ammoniac et créatinine de l'urine chez les parkinsonniens » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, p. 490).
- GIROUD (A.). — « Le chondriome; recherches sur sa constitution chimique et physique » (*Arch. d'Anat. microsc.*, 1925, t. XXI, pp. 147-252).
- GIROUD (A.). — « Les variations de position de l'appareil de Golgi; leur interprétation » (*C. R. de l'Assoc. des Anat.*, Liège, 1926, pp. 222-227).
- GIROUD (A.). — « Polarité cellulaire et appareil de Golgi » (*Bull. d'Hist. appl.*, 1928, t. V, pp. 146-152).
- GNOINSKI (H.). — « Néphrectomie et sucre sanguin » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, p. 942).
- GROLLMAN (ARTHUR). — « The relation of the filterability of dyes to their exaction and behaviour in the animal body. (Le rapport entre la filtrabilité des colorants et leur excrétion et comportement dans le corps des animaux). » (*Amer. Journ. Physiol.*, 1^{er} janv. 1926, LXXV, 287-293).
- GUILLIERMOND (A.). — « Nouvelles recherches sur les constituants morphologiques du cytoplasme de la cellule végétale » (*Arch. d'Anat. microsc.*, 1924, t. XX, pp. 1-210).
- GUILLIERMOND (A.) et MANGENOT (G.). — « Sur la signification de l'appareil réticulaire de Golgi » (*C. R. Acad. des Sciences*, 1922, t. CLXXIV, pp. 692-694).
- HEIDENHAIN (R.). — « Mikroskopische Beiträge zur Anatomie und physiologie der Niere » (*Arch. f. mikr. Anat.*, 1874, t. X).

- HEIDENHAIN (R.). — « Die Harnabsonderung. Physiologie der Absonderung-Vorgänge » (*Hermann's, Handbuch.*, 1880-1881, n° 5).
- HOLMES (B.-E.) et WATCHORN (E.). — « Ammoniaque et urée des tissus du rein et du cerveau en culture *in vitro* » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVI, p. 691).
- JOYET-LAVERGNE (P.). — « Sur la coloration vitale au rouge neutre des éléments de Golgi des grégaires » (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. XCIV, p. 830-832).
- LAMY (H.) et MAYER (A.). — « Les théories de la sécrétion rénale. Une nouvelle hypothèse sur l'anatomo-physiologie du rein » (*Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 1906, VIII, p. 660).
- LAMY (H.), MAYER (A.) et RATHERY (F.). — « Modifications histologiques des tubes contournés du rein au cours des polyuries provoquées » (*C. R. Soc. Biol.*, 31 mars 1906, LVIII, p. 637).
- LAMY, MAYER (A.) et RATHERY (F.). — « Modifications histologiques du rein au cours de l'élimination de l'eau et des cristalloïdes » (*Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, 1906).
- LELIÈVRE (A.). — « Recherches expérimentales sur l'évolution et le fonctionnement de la cellule rénale » (*Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 1907).
- MAYER (A.) et RATHERY (F.). — « Modifications histologiques du rein au cours de diverses diurèses provoquées » (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, LIX, p. 738).
- MAYER (A.) et RATHERY (F.). — « Modifications histologiques du rein au cours des polyuries répétées » (*C. R. Soc. Biol.*, 18 juillet 1908).
- MAYER (A.) et RATHERY (F.). — « Recherches sur l'histophysiologie de la sécrétion urinaire chez les mammifères » (*Arch. d'Anat. microsc.*, 1909).
- MAYER (A.) et RATHERY (F.). — « Recherches sur l'histophysiologie de la sécrétion urinaire chez les mammifères » (*Arch. d'Anat. microsc.*, 1909-1910, t. XI).
- MAYER (A.), RATHERY (F.) et Mlle CHEVROTON. — « Images par contraste et photographie de préparations microscopiques fraîches. Application à l'étude du tissu rénal » (*C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} févr. 1908).
- MAYER (A.), RATHERY (F.), AMBARD (L.), et SCHAEFFER (G.). — « Etat fonctionnel du rein comparé à son aspect histologique et à sa composition chimique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1919).
- MILHEIRO (E.). — « Sur l'origine de l'ammoniaque urinaire » (*C. R. Soc. Biol.*, juin 1927).
- MILLOT (J.). — « Elimination des graisses chez les carnassiers » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, pp. 1474).
- MITACEK (ST.). — « Contribution à l'histophysiologie du rein » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, p. 777).
- MÖLLENDORFF (W. VON). — « Zur Morphologie der vitalen granulafärbung » (*Arch. f. Mikrosk. Anat.*, 1918, t. XC, p. 463).
- MÖLLENDORFF (W. VON). — « Vitale Färbungen an Tierischen zellen » (*Ergebn. der Physiol.*, 1920, t. XVIII, pp. 141-306).
- MÖLLENDORFF (W. VON). — « Zur Histophysiologie der Niere. Speicherungs granula Niederschläge und partielle cytoplasmanekrosen während der Ausscheidung von Fremdschubstanzen » (*Ergebn. d. Anat. u. Entwickl.*, 1922, XXIV, p. 278).
- NEEDHAM (J.) and (D.-M.). — « The hydrogen-ion concentration and the oxidation reduction potential of the cell-interior » (*Proc. of the Physiol. soc., Journ. Physiol.*, 1925, vol. LIX).
- NEEDHAM (J.) and (D.-M.). — « The hydrogen-ion concentration and the oxidation-reduction potential of the cell-interior : a micro-injection study » (*Proc. of Roy. Soc. B.*, 1925, t. XCVIII, pp. 259-286).

- NICOLAS (A.). — *Contribution à l'étude des cellules glandulaires.*
- NOLL (A.). — « Die Exkretion. Wirbeltiere » (*Handbuch. d. Veyleich. Physiol.,* und von Winterstein ; — II Band., *Physiol. des Stoffwechsels*, zweite Hälte, 1924)
- OZORIO DE ALMEIDA (A.) — « Anastomose urétéro-veineuse. Survie, débit urinaire et pression d'excrétion » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVI, pp. 383-385).
- PARAT (M.). — « Contribution à l'étude morphologique et physiologique du cytoplasme » (*Arch. d'Anat. microsc.*, 1928, XXIV, fasc. 2-3).
- PETROWSKY (W.-W.). — « Von Einfluss der Nierensubstanzen and das Herz und die Gefässe » (*Arch. Ges. Phys.*, 1925, CCX).
- POHLE (ERNST). — « Ueber die Resorption und Exkretion saurer und basischer Farbstoffe beim Warmblüter. Ein Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Gewe spermeabilität und H-Ionenconcentration » (*Arch. ges. Phys.*, 1924, CCIII, pp. 558-569).
- POLICARD (A.). — *Etude sur l'élimination par le rein normal des matières colorantes étrangères à l'organisme*, thèse de Lyon, 1903.
- PTASZEK (L.). — « Néphrectomie; réserve alcaline et corps aromatiques du sang et du liquide céphalo-rachidien » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVI, p. 567).
- RATHERY (FRANCIS). — *Le tube contourné du rein, étude histologique, anatomo-pathologique, expérimentale*, thèse de Paris, G. Steinheil, 1905.
- RATHERY (F.) et CASTAIGNE (J.). — « Lésions expérimentales de l'épithélium des tubes contournés » (*C. R. Soc. Biol.*, 17 mai 1902).
- RATHERY (F.) et CASTAIGNE (J.). — « La bordure en brosse des Tubuli contorti dans les néphrites expérimentales » (*C. R. Soc. Biol.*, 27 déc. 1902).
- RATHERY (F.) et CASTAIGNE (J.). — « Etude expérimentale de l'action des solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal » (*Semaine Médic.*, 23 sept. 1903).
- RATHERY (F.) et CASTAIGNE (J.). — « Action exercée *in vitro* par les solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal » (*Arch. de Méd. expér. et Anat. path.*, sept. 1903).
- RATHERY (F.) et CASTAIGNE (J.). — « Action nocive exercée « *in vitro* » sur l'épithélium rénal par les sérums normaux et pathologiques » (*Arch. de Méd. expér. et Anat. path.*, septembre 1903).
- RATHERY (F.) et CASTAIGNE (J.). — « Lésions du rein dans l'intoxication aigüe expérimentale par le sublimé » (*Arch. de Méd. expér.*, mai 1908).
- RATHERY (F.) et CASTAIGNE (J.). — « Etude expérimentale de l'action de Na Cl sur l'épithélium rénal » (*Journ. de Physiol. et Pathol. génér.*, sept. 1908).
- REISS (PAUL). — *Le pH intérieur cellulaire*, Paris, Les Presses universitaires de France, édit., 1926.
- RICHARDSON, LOEBEL et SHORR. — « The metabolism and the respiratory quotient of excised renal tissue » (*Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1926, pp. 24-244).
- SCHÜRMEYER (A.). — Ueber die Harnbildung in der Froschniere. VIII. Die Ausscheidung von Kochsalz und glucose durch die *in situ* belassene Niere » (*Arch. Ges. Phys.*, 1925, CCX, p. 759).
- STARLING (E.-H.) et VERNEY (E.-B.). — « Nachträgliche Bemerkung zur unserer Arbeit Ueber die Folgen der Trennung von Glomerulus und Harnkanälchen-tätigkeit bei der Säugetierniere » (*Arch. ges. Phys.*, juin 1925, CCVIII, p. 334).
- STIEGLITZ (E.-J.). — « Etudes histochimiques du mécanisme de la sécrétion rénale » (*Amer. Journ. Anat.*, 1921, 29, pp. 33-89).

- TURCHINI (JEAN). — *Contribution à l'étude des processus cytologiques de l'élimination des matières colorantes par le rein*, thèse de médecine, Paris, 1919.
- TURCHINI. — « L'élimination du bleu de méthylène par le rein » (*C. R. Soc. Biol.*, 1919).
- TURCHINI. — « Contribution à l'étude de l'histophysiologie rénale » (*Journ. morph. gén. expér.*, Paris, Doin, 1922).
- TURCHINI (J.). — « De la situation de l'appareil de Golgi dans quelques cellules glandulaires » (*Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méd.*, 1926, t. VII).
- TURCHINI (J.). — « Appareil de Golgi et polarité glandulaire. Déterminisme de la position de cet appareil » (*Bull. d'Hist. appl.*, 1927, t. IV, pp. 10-14).
- VERNE (JEAN) — « Le rein des poissons lophobranches. Note préliminaire » (*Bull. Soc. Zool. de France*, 1922, XLVII, n° 3-4).
- WEARN (J.-T.) et RICHARDS (A.-V.). — « Observations on the composition of the glomerular urine, with particular reference to the problem of reabsorption in the renal tubules » (*Amer. Journ. Physiol.*, 1^{er} déc. 1924, LXXI, pp. 209-227).
- WHITE (H.-L.) et SCHMITT (FRANCIS-O.). — « The site of reabsorption in the kidney tubule of *Necturus* » (*Amer. Journ. Physiol.*, 1^{er} avril 1926, LXXVI, pp. 483-495).

4. — PHYSIOLOGIE COMPARÉE

5. — CULTURES DE TISSU RÉNAL

- AUDIGÉ. — « Contribution à l'étude du rein des Téléostéens » (*Arch. Zool. exp.* (5), 1910, IV, et Thèse sciences nat., Paris, 1909-1910).
- CIACCIO. — « Sull'esistenza di un tessuto mieloide differenziato negli animali inferiori » (*Anat. Anz.*, 1905, XXV!).
- HOLMES, BARBARA (ELISABETH) et WACHTORN (ELSIE). — « L'ammoniaque et l'urée produites par le rein, et les tissus cérébraux de mammifères cultivés *in vitro* » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVI, pp. 691-692).
- HUOT (A.). — « Recherches sur les Poissons lophobranches » (*Ann. Sciences nat. zool.*, Paris, 1902, XIV).
- MAYRS (E.-B.). — « Secretion as a factor in elimination by the bird kidney (Rôle de la sécrétion dans l'élimination rénale des oiseaux) » (*Journ. of Physiol.*, 14 mars 1924, LVIII, pp. 276-287).
- POLICARD et MAWAS. — « Le canalicule urinaire du rein des Téléostéens » (*Bibl. Anat.* 1906, XV).
- « Le tissu lymphoïde du rein des téléostéens » (*C. R. Ass. Anat.*, Lille, 1907).
- VERNE (J.). — « Le rein des poissons lophobranches. Note préliminaire. » (*Bull. Soc. zool.*, 1922, t. XLVII, n°s 3-4, p. 77).
- VERNE (J.). — « Contribution à l'étude des reins agglomérulaires. L'appareil rénal des poissons lophobranches » (*Arch. Anat. microsc.*, XVIII, pp. 357-403).

IV. — LES PRINCIPALES FONCTIONS INTERNES DU REIN

1. — FORMATION DE L'AMMONIAQUE

- Ammonio-formation.** — Pour la bibliographie sur l'ammoniaque du sang (recherches antérieures à 1921), consulter le mémoire de T.-P. NASH et S.-R. BENEDICT (*Journ. of Biol. chem.*, 1921).
- ADOLPH (EDWARD-F.). — « The metabolism of ammonium salts and of urea in man » (*Amer. Journ. Physiol.*, 1^{er} janv. 1925, LXXI, pp. 355-361).
- ALLEN-DAVISSON. — « Comparaison des méthodes colorimétriques et titrimétriques pour déterminer l'ammoniaque dans le sang » (*Journ. of Biol. chem.*, 1919, t. XL).
- ADLERSBERG (D.) et TAUBENHAUS (M.). — « Ueber das Verhalten der Ammoniak-Muttersubstanz im Blute und deren Bedeutung bei Neutralitätsregulation » (*Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1926, CXIII, pp. 1-39).
- AMBARD (L.) et SCHMID (F.). — « Formation de l'ammoniaque par le rein » (*C. R. Soc. Biol.*, 10 mars 1922, LXXXVI, p. 606) ; — « Du mécanisme de la neutralisation des acides sécrétés par les reins » (*C. R. Soc. Biol.*, avril 1922, LXXXVI, 864).
- AMBARD (L.) et SCHMID (F.). — « De la formation de l'ammoniaque urinaire au niveau du rein » (*Archiv. des Maladies des reins et des organes génito-urinaires*, 1^{er} oct. 1922, t. I, n° 2, pp. 196-210).
- ARTONI (C.). — « Contribution à l'étude de la fonction du rein dans la genèse de l'urée et de l'ammoniaque » (*Arch. Intern. de Physiol.*, 1926, XXVI, pp. 389-427).
- ARTONI (C.). — « Contributo allo studio della funzione del rene nel ricambio dell' urea e dell' ammoniaca » (*Bull. Soc. Biol. sper.*, 1926, I, pp. 120-123).
- BÉNARD (HENRI) et JUSTIN-BESANÇON. — « Recherches sur la formation de l'ammoniaque dans le rein perfusé » (*C. R. Soc. Biol.*, 2 mars 1929).
- BÉNARD (HENRI) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — « Recherches sur la formation de l'ammoniaque par le rein perfusé ; facteurs intervenant dans la formation de l'ammoniaque par le rein isolé » (*C. R. Soc. Biol.*, 9 mars 1929).
- BLISS (SIDNEY). — « The site of ammonia formation and the prominent role of vomiting in ammonia elimination » (*Journ. Biol. chem.*, janv. 1926, LXVII, pp. 109-140).
- CARNOT (P.), GÉRARD (P.), MOISSONNIER (S.). — « Action de l'uréase du soja sur l'organisme animal » (*Ann. Instil. Pasteur*, janv. 1921, t. XXXV, p. 1).
- CHOLOPOFF (A.-D.). — « Origine de l'ammoniaque sanguin et sa distribution chez les animaux » (*Pfûger's Arch. ges Physiol.*, 1926, CCXIV, pp. 320-326).
- DELAUNAY (H.). — « Sur l'excrétion azotée de la seiche (*Sepia officinalis*) » (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCIII, pp. 128-129).
- DELAUNAY (H.). — « Sur l'excrétion azotée des gastéropodes pulmonés » (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCIII, pp. 626-628).
- DELAUNAY (H.). — « Sur l'excrétion azotée des astéries (*Asteria rubens*, Lin) » (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCIV, pp. 1289-1290).
- ELINGER (PH.) et HIRT (A.). — « Zur Funktion der Nierennerven » (*Arch. f. Exper. Path. u. Pharm.*, 1925, CVI, p. 135).

- EPPINGER und TEDESCO (F.). — « Zur Lehre der säure, vergiftung (3^e mémoire) » (*Biochem. Zeit.*, 1909, t. 16, pp. 207-217).
- FOLIN (OTTO). — « Determination of ammonia in blood » (*Journ. of Biol. chem.*, sept. 1919, p. 267).
- FOLIN et DENIS. — « Protein metabolism from the stand point of blood and tissue analysis. II. The origine and significance of the ammonia in the portal blood » (*Journ. of biol. chem.*, 1912).
- FONTÈS (G.). — « Les sels ammoniacaux existent-ils dans le sang de la circulation générale ? » (*Bull. Soc. chim. biol.*, 1926, VIII, pp. 497-500).
- FONTÈS et YOVANOVITCH. — « Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang » (*Bull. Soc. chim. biol.*, 1925, VII, 1044).
- FONTÈS et YVANOVITCH. — « Sur l'absence probable d'ammoniaque dans le sang artériel circulant » (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCII, p. 1406).
- FONTÈS et YOVANOVITCH. — « Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang ? » (*Bull. Soc. chim. biol.*, 1925, VII, p. 1044).
- FRÉDÉRICQ (H.) et MÉLAN (L.). — « Effet des acides animés sur le métabolisme d'organes isolés (reins de chiens) » (*C. R. Soc. Biol.*, 1923, LXXXIX, pp. 668-669).
- GAD et ANDERSEN. — « Concentration of ammonia in blood » (*Journ. of Biol. chem.*, t. XXXIX).
- GÉRARD (P.). — « Méthode de dosage de l'ammoniaque dans le sang » (*C. R. Soc. Biol.*, nov. 1919).
- GIGON. — « Kohlenhydratstoffenschel u. NH_3 -gehalt im Blute » (*Schrörim. med. Wochenschrift*, 1927).
- GOLDTHORPE (H.-C.). — « In vitro studies on ammonia and urea formation by tissues » (*Proc. Soc. Exp. Biol and Med.*, 1926, XXIII, pp. 772-773).
- GYÖRGY et ROTHLEH (H.). — « Les conditions de la formation de l'ammoniaque par autolyse dans les tissus. II. Action des acides animés et d'autres substances nitrogènes sur la formation d'ammoniaque » (*Biochem. Zeit.*, 1926, CLXXIII, pp. 334-347).
- HENDRIX (B.-M.) et BODANSKI (M.). — « The relation of acidosis and hyperglycemia to the excretion of acids, bases and sugar in uranium nephritis » (*Journ. Biol. chem.*, 1924, LX, p. 657).
- HENRIQUES et CHRISTIAUSEN. — « Untersuchungen über die ammoniakmenge im Blute » (*Bioch. Zeit.*, B., 1917, LXXVIII, p. 165).
- HENRIQUES et CHRISTIAUSEN. — « Untersuchungen über den Ammoniakgehalt des Blutes. II » (*Bioch. Zeit.*, 1917, LXXX, p. 297).
- HENRIQUES et GOTTLIEB. — « Untersuchungen über den Ammoniakgehalt des Blutes » (*Zeit. f. Physiol. chem.*, 1924, CXXXVIII, p. 255).
- HOLMES et WATCHHORN. — « Studies in the metabolism of tissues growing » (*Biochem. Journ.*, 1927, XXI, 2).
- HOWATH (A.-A.). — « Ammonia and blood sugar » (*Journ. Biol. chem.*, 1926, LXX, pp. 289-296).
- JOST (W.). — « Die sympathetische Innervation der Niere » (*Zeit. f. Biol.*, 1914, LXIV, p. 441).
- KLISIECKI. — « Ueber Ammoniakgehaltung und bildung in Blute v. Mitt. der Ammoniakgehalt des normalen Menschenblutes » (*Bioch. Zeit.*, 1926, CLXXII, p. 442).

- KLISIECKI, MOZELOWSKI et TAUBENHAUS. — « Ueber die Ammoniakgehalt und die ammoniakbildung im Blute. VII. Mitt. Ueber die ammoniakbildung im physiologische stagnieren dem Blute » (*Bioch. Zeit.*, 1927, Bd. 181, Heft. 1/3, S. 80).
- LABBÉ, MARCEL, NEPVEUX (F.) et HEJDA. — « L'ammoniaque du sang humain à l'état normal et dans les états pathologiques » (*Acad. des Sciences*, 25 fév. on the origin of urinary ammonia » (*Journ. Biol. ch.*, juill. 1924, LX, et 4 mars 1929).
- LOEB, ROBERT (F.), DANA (W.), ATCHLEY, ETHEL (M.) et BENEDICT. — « Observations pp. 491-495).
- MARSHAL (E.-K.). — « The secretion of urine » (*Physiol. Rev.*, 1926, V, VI, n° 3, p. 440).
- ELISIO MILHEIRO. — « Sur l'origine de l'ammoniaque urinaire » (*C. R. Soc. Biol. (Porto)*, 3 juin 1927, t. XCVIII, fasc. II, p. 869).
- MOISSONNIER (SIMONNE). — *Etude de la toxicité des sels ammoniacaux et du mécanisme de leur action thérapeutique*, thèse de médecine, Paris, A. Laverdure, imp., 1921.
- MOZELOROSKI et TAUBENHAUS. — « Ueber die Ammoniakgehalt undbildung im blute. VIII. Mitt. Häukt die NH_3 bildung im Blute mit der » (*Bioch. Zeit.*, 1927, (Bd. CLXXXI, H. 1/3, p. 5, 85).
- NASH (TH.-P.-JR.) et BENEDICT (S.-R.). — « The ammonia content of the blood, and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism » (*Journ. of biol. chem.*, 20 oct. 1921, t. XLVIII, p. 463 ; cf. 1922, t. LI, p. 186).
- NASH (T.-P.) et BENEDICT (S.-R.). — « The site of site of ammonia formation and the role of vomiting in ammonia elimination » (*J. Biol. chem.*, 1926, LXIX, p. 381).
- PARNAS. — « Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang circulant ? (Citation des travaux de l'auteur dans les *Biochem. Zeit.*) » (*Bull. Soc. chim. biol.*, 1927, IX, n° 1, p. 76).
- PARNAS. — « Ueber den Ammoniakgehalt und über Ammoniakbildung in Blute. II. » (*Bioch. Zeit.*, 1925, CLV, p. 47).
- PARNAS et HELLER. — « Ammoniakgehalt undbildung im Blute. I. » (*Bioch. Zeit.*, 1927, Bd. CLII, p. 1).
- PARNAS et KLISIECKI. — « Ueber den Ammoniakgehalt un die Ammoniakbildung in Blute IV. Ist im Kreisenden Blute Ammoniak vorhanden ? » (*Bioch. Zeit.*, 1926, CLXIX, p. 255).
- PARNAS (J.-K.) et KLISIECKI (A.). — « Le taux et la formation de l'ammoniaque dans le sang. VI. Etude expérimentale des facteurs déterminant le taux de l'ammoniaque dans le sang, ainsi que la localisation de la production ammoniacale et la suppression de l'ammoniaque chez le lapin » (*Biochem. Zeit.*, 1926, CLXXIII, p. 224-248).
- PARNAS et MOZELOWSKI. — « Ueber den Ammoniakgehalt undbildung im Muskel und deren Fussammenghang mit Funktion und Fustansanderung » (*Biochem. Zeit.*, 1927, Bd. 184, n° 4/6).
- PARNAS (J.-K.), MOZOLOWSKI (W.-L.) et LEWINSKI (W.). — « Le rapport entre la production de NH_3 dans le muscle isolé et le travail musculaire » (*Klin. Wochens.*, 1927, VI, pp. 1710-1711) ; — « Le taux de NH_3 et sa production dans le sang. IX. Rapport entre le taux de NH_3 dans le sang et le travail musculaire » (*Biochem. Zeit.*, 1927, CLXXXIII, pp. 15-23).

- PARNAS et TAUBENHAUS. — « Ueber den Ammoniakgehalt und die Ammoniakbildung in Blute. III. Die Entstehung des Blutammoniaks » (*Bioch. Zeit.*, 1925, CLIX, p. 298).
- PRZYLECKI (ST.-J.). — L'excrétion ammoniacale chez les invertébrés dans les conditions normales et expérimentales » (*Arch. i. Phys.*, 31 oct. 1922, XX, pp. 45-51).
- PRZYLECKI (ST.-J.). — « Sur l'origine de l'ammoniaque sécrétée par les reins » (*Arch. intern. de Physiol.*, 1924, pp. 13-26).
- PRZYLECKI (ST.-J.). — « Origine de l'ammoniaque sécrété par le rein » (*Physiol. Abstr.*, 1925, X, p. 102).
- PRZYLECKI (J.). — « Sur l'origine de l'ammoniaque dans l'organisme des vertébrés » (*Arch. i. Phys.*, oct. 1925, XXV, pp. 45-56).
- PRZYLECKI (ST.-J.), OPIENSKA (J.) et GRÉDROVY. — « L'excrétion des substances azotées chez les grenouilles à différentes températures » (*Arch. i. Phys.*, 25 déc. 1922, XX, pp. 207-212).
- RABINOWITCH (I.-M.). — « The origin of urinary ammonia » (*Can. Med. Assoc. Journ.*, 1923, XIII, p. 742) ; — *Arch. int. Med.*, 1924, XXXIII, p. 394).
- RABINOVITCH. — « Studies concerning the origin of urinary ammonia » (*Journ. of biol. chem.*, 1926, 69, p. 2).
- RABINOWITCH (I.-M.). — « Studies concerning the origin of urinary ammonia. III. » (*Journ. biol. chem.*, 1926, LXXIX, p. 283).
- RUSSEL. — « Ammonia contents of the blood in nephritis » (*Bioch. Journ.*, 1923, XVII, p. 72).
- WINTERSTEIN (H.) et HIRSCHBERG. — « Ueber Ammoniakbildung im Nervensystem (formation de l'ammoniaque dans le système nerveux) » (*Biochem. Zeit.*, 1925, CLVI, pp. 138-149).

2. — FONCTIONS DE SYNTHÈSE

- ABDERHALDEN et WERTLIENNER (E.). — « Influence du régime sur la synthèse de l'acide hippurique » (*Arch. ges. Physiol.*, 1924, t. CCVI, p. 460).
- ABELOUS (E.) et RIBAUT (H.). — Sur l'existence d'un fragment soluble opérant la synthèse de l'acide hippurique aux dépens du glycocolle et de l'acide benzoïque » (*C. R. Soc. Biol.*, 2 juin 1900, p. 543).
- BERNINZONE (R.). — « Sur la synthèse physiologique de l'acide hippurique » (*Arch. ital. de Biol.*, 1902, vol. XXXVI, p. 33, et *Boll. della R. Accad. med. di Genova*, 1901).
- BIGNAMI (G.). — « Synthèse de l'acide hippurique de l'organisme humain » (*Boll. Soc. med. chir. di Pavia*, 1924, 36, pp. 509-520, 531-545).
- BIGNAMI (G.). — « Ricerche sulla sintesi ippurica nell' organismo umano. 2. Sul comportamento dell' acido gliceuromico nelle urine dopo somministrazione di benzoato sodico » (*Biochimica e Terap. sper.*, oct. 1924, XI, pp. 383-393).
- BIGNAMI (G.). — « La prova della sintesi ippurica per la valutazione della funzione renale » (*Arch. Patol. e clin. med.*, déc. 1924, III, pp. 592-637).
- BLUMENTHAL. — Zur Methode der Hipursäurebestimmung d'estimation » (*Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1900, t. XL, pp. 339-343).
- BRYAN (A.-W.). — « Clinical and experimental studies on sodium benzoate » (*J. Clin. invest.*, 1925, II, pp. 1-33).

- BUNGE (G.) et SCHMIEDEBERG. — « Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg. 15. Ueber die Bildung der Hippursäure » (*Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 1877, VI, pp. 233-255).
- DAKIN. — « The fate of sodium benzoate in the human organism » (*Journ. of biolog. chem.*, 1909-1910, t. VII, pp. 103-108).
- DELPRAT (G.-D.) et WHIPPLE (G.-H.). — « Studies on liver function. Benzoate administration and hippuric synthesis » (*Journ. of biolog. chem.*, nov. 1921, XLIX, pp. 229-246).
- DESGREZ (A.) et ADLER (J.). — « Contribution à l'étude de la dyscrasie acide (acide chlorhydrique) » (*Bull. de la Soc. de Biologie*, 1903, t. LV, p. 1323).
- DESGREZ et ADLER. — « Contribution à l'étude de la dyscrasie acide (acide chlorhydrique) (note présentée par M. Bouchard) » (*C. R. Ac. des Sciences*, 16 nov. 1903, t. CXXXVII, p. 818).
- DIACK (S.-L.) et LEWIS (H.-B.). — « Studies in the synthesis of hippuric acid in the animal organism. VII. A comparison of the rate of elimination of hippuric acid after the ingestion of sodium benzoate, benzyl alcohol, and benzyl esters of succinic acid » (*Journ. Biol. Chem.*, 1928, LXXVII, p. 89).
- FRIEDMANN et TACHAU. — « Ueber die Bildung des glykokolls in Tierkörper » (*Bioch. Zeitschr.*, 1911, t. XXXV, pp. 88-103).
- GRIFFITH (W.-H.). — « Benzoylated amino-acids in the animal organism. I. The behavior of hippuric acid following its oral administration » (*Journ. biol. Ch.*, 1925, LXVI, pp. 671-681).
- GRIFFITH. — « Benzoylated amino-acids in the animal organism. III. A method for determination of hippuric acid and a study of the synthesis of hippuric acid in rabbits » (*Journ. Biol. Chem.*, 1926, LXIX, pp. 197-208).
- GRIFFITH, WENDEL (H.) et LEWIS (HOWARD-B.). — « Studies in the synthesis of hippuric acid in the animal organism. VII. The influence of the protein of the diet on the synthesis and the rate of elimination of hippuric acid after the administration of benzoates » (*Journ. Biol. chem.*, 1923, LVII, pp. 697-707).
- HOFFMANN. — « Ueber die Hippursäurenbildung in der Niere » (*Allg. med. Centralbl.*, Leipzig, 1877, VIII, p. 409).
- HOFSTEE (L.-P.). — « Influence de la formation de l'acide hippurique sur les métabolismes humains » (*Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1924, 68-71, pp. 1139-1144).
- KINGSBURY (F.-B.) et BELL (E.-T.). — « The synthesis of hippuric acid in experimental tartrate nephritis in the rabbit. » (*Journ. Biol. chem.*, 1915, XX, p. 73).
- KINGSBURY (F.-B.) et SWANSON (W.-W.). — « The synthesis and elimination of hippuric acid in nephritis. A new renal function test » (*Journ. Biol. chem.*, 1921, XLVI [Proc. IV]).
- KINGSBURY (F.-B.) et SWANSON (W.-W.). — « A rapid method of determination of hippuric acid in urine » (*Journ. Biol. chem.*, 1925, t. XLVIII, p. 1393).
- KOCH (C.-E.). — « Influence de la réaction de l'urine sur la synthèse de l'acide hippurique » (*Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1927, CXVI, pp. 83-8).
- LEWINSKI. — « Ueber die grenzen der Hippursäurebildung beim Menschen » (*Arch. f. experim. Pathol. und Pharmak.*, 1908, t. LVIII, pp. 397-412).
- LEWIS. — « Studies in the synthesis of hippuric acid in the animal organism. The synthesis and rate of elimination of Hippuric acid after Benzoate ingestion in Man » (*Journ. of Biolog. chem.*, 1914, t. XVIII, pp. 225-231).
- LEWIS, HOWARD (B.). — « Studies on the synthesis of hippuric acid in the animal organism » (*Journ. Biol. chem.*, 1921, XLVI, pp. 73-75).

- MINKOWSKI (O.). — « Untersuchungen zur Physiologie und pathologie der Harnsäure bei säugetieren » (*Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, 1898, t. XI, p. 375).
- QUICK (A.-J.). — « The study of benzoic acid conjugation in the dog with a direct quantitative method for hippuric acid » (*Journ. Biol. chem.*, 1926, LXVII, pp. 477-490).
- QUICK (A.-J.). — L'origine de l'acide glycuronique » (*Journ. Biol. chem.*, 1926, LXX, pp. 397-404).
- ROGER (G.-H.). — Glycurie et Glycuronurie » (*Presse méd.*, oct. 1926, XXXIV, p. 1249).
- SCHLOSSMANN (H.). — « La disparition dans le sang du glycocolle injecté » (*Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak.*, 1926, pp. 132-136).
- SNAPPER (J.) et LAQUEUR (E.). — « Bestimmung der Hippursäure im Harn » (*Biochem. Zeitschr.*, 1924, t. CXLV, p. 32).
- SNAPPER (J.) et GRUNBAUM (A.). — « Metabolisme de l'acide hippurique dans les affections rénales » (*Klin. Wochenschr.*, 1924, III, pp. 101-104).
- SNAPPER (J.) et GRUNBAUM (A.). — « L'excrétion de l'acide hippurique dans les affections rénales » (*Presse Méd.*, 4 déc. 1926, n° 97).
- SNAPPER, GRUNBAUM et NEUBERG. — « Ueber die Hippursäuresynthese in der überlebenden Niere von verschiedenen Tiergathungen, auch Vom Menschen » (*Biochem. Zeitschr.*, 1924, t. CXLV, p. 40).
- VIOLLE (P.-L.). — « L'épreuve de la synthèse hippurique » (*C. R. Soc. Biol.*, 26 juill. 1919).
- VIOLLE (P.-L.). — « Recherches sur « l'épreuve de la synthèse hippurique » comme moyen d'exploration des fonctions rénales » (*Annales de Médecine*, 1921, t. IX, pp. 330-334).
- VIOLLE (P.-L.). — « L'épreuve de la synthèse hippurique, comme moyen d'exploration des fonctions rénales » (*C. R. Soc. Biol.*, 29 janv. 1921).
- WAYNE (EDWARD-JOHNSON). — « The estimation of hippuric and phenaceturic acids in urine » (*The Biochemical Journ.*, 1928, vol. XXII, n° 1, pp. 183-187).
- GRIFFITH (WENDELL-H.). — « A note on the influence of the diet on the synthesis of hippuric acid » (*Journ. of Biol. chem.*, 1925, t. 64, p. 401).
- GRIFFITH (WENDELL-H.). — « Benzoylated amino acids in the animal organism. A method for the determination of hippuric acid and a study of the synthesis of hippuric acid in Rabbits » (*Journ. of Biol. chem.*, 1926, pp. 197-208).
- WIDMARK (E.-M.-P.). — « Détermination de l'acide benzoïque libre et combiné » (*Biochem. Zeit.*, 1926, t. 179, pp. 272-275).
- WIDMARK (E.-M.-P.). — « Détermination de l'acide benzoïque libre et combinés » (*Biochem. Ztschr.*, 1926, t. 179, pp. 364-75).
- WIDMARK (E.) et JENSEN-CARLEN (K.). — « De l'influence du métabolisme des hydrates de carbone sur la synthèse de l'acide hippurique » (*Soc. de Biol. de Suède*, 10 avril 1924, *C. R. Soc. Biol.*, 1924, I, p. 1185).

3. — FONCTIONS OXYDANTES ET RÉDUCTRICES

- ACHARD et CASTAIGNE. — « L'examen clinique des fonctions rénales par l'élimination provoquée » (*L'Œuvre médico-chirurgicale*, 30 juill. 1900, p. 23).
- ACHARD et CLERC. — « L'épreuve du bleu de méthylène. La durée et le temps de l'élimination » (*Soc. méd. des Hôpitaux*, 2 fév. 1900).

- ABDERHALTEN (EMIL) et WERTHEIMER (ERNST). — « Weitere studien über Autoxydation, IV. [Nouvelles études sur les autoxydations, IV] » (*Arch. ges. Phys.*, juin 1923, CXCIX, pp. 336-351).
- ABELOUS (E.) et GÉRARD (E.). — « Sur la présence dans l'organisme animal d'un ferment soluble réduisant les nitrates » (*Acad. des Sciences*, 1899, CXXIX, p. 56).
- ABELOUS (E.) et GÉRARD (E.). — « Sur la présence, dans l'organisme animal, d'un ferment soluble réducteur. Pouvoir réducteur des extraits d'organes » (*C. R. Acad. Sciences*, 1899, CXXIX, p. 164).
- ABELOUS (E.) et GÉRARD (E.). — « Sur la coexistence d'une diastase réductrice et d'une diastase oxydante dans les organes animaux » (*C. R. Acad. Sciences*, 1899, CXXIX, p. 1023).
- ABELOUS (E.) et GÉRARD (E.). — « Transformation de la nitrobenzine en phénilamine ou aniline par un ferment réducteur et hydrogénant de l'organisme » (*C. R. Acad. Sciences*, 1900, CXXX, p. 420).
- AUBEL et AUBERTIN. — « Sur le potentiel d'oxydo-réduction des milieux où croissent les anaérobies stricts et les anaérobies facultatifs » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII, p. 1729).
- AUBEL, AUBERTIN et MAURIAC. — « Sur le potentiel d'oxydoréduction des cellules des mammifères » (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, p. 589).
- ACHARD (CH.) et CASTAIGNE (J.). — « Diagnostic de la perméabilité rénale » (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 30 avril 1897).
- AUBERTIN (P.), MAURIAC (P.) et AUBEL (E.). — « Sur la vitesse des processus d'oxydoréduction chez les lapins néphrétiques » (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCIX, p. 321).
- ALBARRAN (J.). — « Exploration des fonctions rénales » (Masson et C^{ie}, édit., 1905).
- ALBARRAN et BERNARD (L.). — « La perméabilité rénale étudiée par le procédé du bleu de méthylène » (*Ann. des mal. des org. gén.-urinaires*, avril-mai 1899).
- AMBARD (L.) et WOLF (M.). — « Influence de la diurèse aqueuse sur l'élimination de l'acide urique et des bases puriques » (*C. R. Soc. Biol.*, 14 mars 1924, XC, p. 784).
- BANG. — « Sur l'urobilinurie normale » (Congrès de Stockholm, août 1925, *Acta Medica Scandinavica*, suppl. XVI, p. 554).
- BLANCHETIÈRE (A.) et BINET (L.). — « Sur la teneur en glutathion de divers organes de chien » (*C. R. Soc. Biol.*, 27 fév. 1926, XCIV, 494).
- BLANCHETIÈRE (A.) et BINET (L.). — « I. Sur les variations de la teneur en glutathion réduit des tissus du chien dans l'asphyxie et certaines intoxications. — II. Influence du régime sur la teneur en glutathion réduit des tissu de chien » (*C. R. Soc. Biol.*, 17 juillet 1926, XCV, p. 558; XCIV, p. 1227).
- BLANCHETIÈRE (A.) et BINET (L.). — « Teneur en glutathion réduit de quelques glandes du chien » (*C. R. Soc. Biol.*, 24 juillet 1926, XCV, p. 621).
- BLANCHETIÈRE (A.), BINET (L.) et MÉLON (L.). — « Les catalyseurs sulfurés et en particulier le glutathion » (*Journ. Physiol. et Pathol. génér.*, mars 1929, XXVII, n° 1).
- BLANCHETIÈRE (A.), BINET (L.) et MÉLON (L.). — « Le glutathion réduit du sang. Ses relations avec la fonction respiratoire » (*C. R. Soc. Biol.*, 15 oct. 1927, XCVII, p. 1049).
- BLANCHETIÈRE (A.) et MÉLON (L.). — « Sur le dosage du glutathion » (*C. R. Soc. Biol.*, 25 juin 1927, XCVII, p. 242).

- BECHER (ERWIN). — « La cause de la coloration claire de l'urine dans le petit rein scléreux » (*Centralblatt f. inn. Mediz.*, 12 septembre 1925, n° 37).
- BECHER (E.). — « Les chromogènes du sérum sanguin et de l'urine dans les affections rénales ; l'origine de la coloration brillante de l'urine dans l'atrophie rénale » (*Deut. Arch. klin. med.*, 1925, CXLVIII, pp. 46-47).
- BECKER (E.) et LITZNER (STILLFRIED). — « Présence de phénol libre dans le sang dans des cas d'insuffisance rénale » (*Klin. Wochschr.*, 1925, V, p. 147).
- BEHRE et BENEDICT, JEANOTTE, ALLEN et STANLEY (R.). — « Studies in creatine and creatinine metabolism. IV. On the question of the occurrence of creatinine and creatine in blood » (*Journ. Biol. chem.*, 1922, LII, pp. 11-33).
- BERNHEIM (FREDERICK) et DIXON (MALCOLM). — « The reduction of nitrates in animal tissues » (*The Biochemical Journ.*, 1928, vol. XXII, n° 1, pp. 125-134).
- BINET (LÉON). — « Le glutathion » (*Presse Méd.*, 7 mars 1928, n° 19, p. 292).
- BROOKS (M.-M.). — « Studies on the permeability of living cells. VI. The penetration of certain oxydation-reduction indicators as influenced by pH ; estimation of the rH of Valonia » (*Americ. Journal of Physiol.*, 1926, LXXVI, pp. 360-379).
- BROOKS, MOLDENHAUER (MATILDA). — « Studies on the permeability of living cells. II. The penetration of certain oxydation reduction indicators as influenced by P. H.; estimation of the R. H. of Valonia » (*Amer. Journ. Phys.*, avril 1926, LXXVI, pp. 360-379).
- BRULÉ (M.). — « Les origines de l'urobiline » (*Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1^{er} déc. 1920).
- BRULÉ (M.) et GARBAN. — « Les petites urobilinuries. Urobilinurie physiologique et urobilinurie pathologique » (*Presse Méd.*, 6 juillet 1921, n° 54).
- BRULÉ (M.) et GARBAN. — « Etude critique de la théorie entéro-hépatique de l'urobilinurie » (*Revue de Médecine*, déc. 1921, n° 12).
- BRULÉ (M.) et WEISSMANN (CH.). — « Sur la recherche de l'urobiline dans le sang et dans la bile » (*Soc. Biol.*, 17 juin 1922).
- CASTAIGNE (J.). — *Epreuve du bleu de méthylène et perméabilité rénale*, thèse de Paris, 1899-1900).
- CHAUFFARD (A.) et CAVASSE. — « Contribution à l'étude de la perméabilité rénale chez les hépatiques » (*Presse Méd.*, 12 mars 1898, p. 129).
- CYPRIANI et FERRERO. — « Importance de l'étude des composés aromatiques dans l'urémie vraie et de leur passage dans le liquide céphalo-rachidien » (*Minerva medica*, 31 juill. 1927, VII, n° 21).
- CLARK (MANSFIELD), COHEN (B.) et GIBBS. — « An interpretation of the biological reduction of methylene blue. Proceedings of the american society of biological chem. (Washington, 19^e Congrès annuel, déc. 1924, *Journ. of Biol. chem.*, fév. 1925, LXIII, n° 1).
- COURMONT (J.) and ANDRÉ (A.). — « Elimination de l'acide urique par le rein des vertébrés » (*Journ. de Physiol. et Path. gén.*, 1905, t. VII, p. 255).
- CUATRECASAS (J.). — « Chromogen of methylene blue in diagnosis » (*Physiol. Abstr.*, 1924, X, pp. 35-6).
- FABRE (RENÉ) et SIMONNET (H.). — « Contribution à l'étude physiologique du glutathion par la méthode des perfusions » (*C. R. Acad. Sciences*, 19 déc. 1927, CLXXXV, p. 1528).
- FIESSINGER (N.). — « *Les Ferments des leucocytes* » (Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1923).

- GELOSO (JEAN) et WURMSER (R.). — « Origine du potentiel d'oxydo-réduction des cellules » (Communic. à la 3^e réunion de l'Assoc. des Physiologistes de Langue française, Roscoff, avril 1929).
- GÉRARD (E.). — « Transformation de la créatine en créatinine par un ferment soluble déshydratant de l'organisme » (*C. R. Acad. Sciences*, 1901, CXXXII, p. 153).
- GÉRARD (E.). et RICQUIET. — « Oxydation de la morphine et réduction de l'oxymorphine par la pulpe rénale » (*C. R. Soc. Biol.*, 4 juin 1904, LVI, p. 904).
- GILBERT et HERSCHER. — « Origine rénale de l'urobiline » (*C. R. Soc. Biol.*, 28 juin 1902, LIV, p. 795).
- GILBERT et HERSCHER. — « L'urobilinurie. Origine rénale de l'urobiline. L'urobilinurie est un indice de cholémie » (*Presse Méd.*, 3 sept. 1902).
- GIORGI. — « Réduction de l'acide picrique dans le foie, le rein et la rate » (*Policlinico, sez. med.*, 1924, XXXI, 184).
- GIROUD (A.). — « Protoplasme et glutathion » (*C. R. Soc. Biol.*, 4 fév. 1928, XCVIII, p. 376).
- HALM, ARMANDS et MEYER (GEORG). — « L'interconversion de la créatine et de la créatinine dans l'organisme. Origine de la créatinine dans l'organisme » (*Zeit. Biol.*, 1923, LXXVIII, pp. 91-118).
- HAESSLER, HERBERT, PEYTON, ROUS et BROWN (G.-O.). — « The renal elimination of bilirubin » (*J. exp. med.*, avril 1922, XXXV, pp. 533-552).
- HERSCHER (MAURICE). — *Origine rénale de l'urobiline*, thèse Paris, 1902).
- HOPKINS (F.-G.) et DIXON (M.). — « On glutathione. II. A thermostable oxidation-reduction system » (*Journ. of Biol. chem.*, 1922, LIV, p. 527).
- HOUSSAY (B.-A.) et MAZZOCO (P.). — « Le glutathion et les propriétés réductrices des tissus des rats décapsulés » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII, 417).
- HUNTER (G.) et EAGLER (B.-A.). — « The colorimetric estimation of cystine and glutathione » (*Journ. of Biol. chem.*, 1927, LXXII, 177).
- JOHNSON (J.-M.) et VÖGTLIN (C.). — « On the preparation and properties of pure glutathione » (*The Journ. of Biol. chem.*, déc. 1927, LXXV, 703).
- JOYET-LAVERGNE (PH.). — « I. Sur les rapports entre le glutathion et le potentiel d'oxydo-réduction intracellulaire » (*C. R. Soc. Biol.*, 18 juin 1927, XCVII, p. 140) ; — « II. Sur le rôle du chondriome dans le métabolisme cellulaire » (*C. R. Soc. Biol.*, 2 juill. 1927, XCVII, p. 327).
- JUSTIN-BESANÇON (L.) et WOLF (RENÉ). — « I. Sur le pouvoir oxydo-réducteur du rein au cours de la diurèse. L'élimination des colorants utilisés pour la mesure du rH » (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, p. 756) ; — « II. Influence du pH » (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, p. 758).
- LE GOFF. — Thèse de médecine, Paris, 1897.
- PRENANT (M.). — « Etudes histologiques sur les peroxydases animales » (*Arch. de Morph. génér. et expér.*, 1924, fasc. 21, pp. 1-155).
- RAPER (HENRY-STANLEY) et WAYNE (EDWARD-JOHNSON). — « A quantitative study of the oxidation of phenyl-fatty acids in the animal organism. » (*The Biochemical Journal*, 1928, vol. XXII, n° 1, pp. 188-197).
- RAPKINE (L.) et WURMSER (R.). — « Sur le potentiel de réduction des cellules » (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. XCV, pp. 604-605).
- RAPKINE (L.) et WURMSER (R.). — « Sur le potentiel de réduction du noyau et les oxydations cellulaires » (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. XCIV, pp. 989-990).
- RAPKINE (L.). — « Le potentiel de réduction et les oxydations » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVI, pp. 1280-1281).

- RAPKINE (L.) et WÜRMSEER (L.). — « On intracellular oxidation-reduction potential (*Proc. of Roy. Soc. B.*, 1927, vol. CII, pp. 128-137).
- RATHERY (F.), BINET (L.) et DEFFINS (M.). — « Etude sur les variations de la créatine et de la créatinine urinaires au cours d'états pathologiques. Valeur diagnostique et pronostique de cette constatation » (*Paris Médic.*, 3 mai 1919, p. 354).
- REISS (P.). — *Le pH intérieur cellulaire* (Les Presses Universitaires de France, Paris 1926).
- REY-PAILHADE (J. DE). — « Sur un corps d'origine organique hydrogénant le soufre à froid » (*C. R. Acad. Sciences*, 11 juin 1888, CVI, p. 1683) ; — « Nouvelles recherches physiologiques sur la substance organique hydrogénant le soufre à froid » (*C. R. Acad. Sciences*, 2 juill. 1888, CVII, p. 43).
- REY-PAILHADE (J. DE). — « Expériences montrant à la fois le pouvoir oxydant et le pouvoir réducteur des tissus » (*C. R. Soc. Biol.*, 29 mai 1897, IV, p. 519).
- ROGER (G.-H.). — « Le pouvoir réducteur des tissus » (*Presse Méd.* 17 nov. 1920, n° 84).
- ROGER (G.-H.). — « Recherches expérimentales sur le pouvoir réducteur des tissus » (*Rev. de Méd.*, 31^e année, janvier 1921, n° 1).
- SALEN (E.-B.). — « Urobilinostudien » (*Acta Med. Scand.*, 1924, LX, pp. 291-358).
- SCAFFIDI — « Sur la part que prend le rein à la destruction de la créatine et à la formation de la créatinine » (*Archivio di fisiologia*, janv. 1915, t. XIII, p. 163).
- SHAFFER (P.-A.). — « The excretion of creatinin and creatin in health and disease » (*Amer. Journ. Physiol.*, 1908, t. XXIII, p. 1).
- SCHULMANN (E.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — « Etude d'un coefficient de réduction organique apprécié par l'élimination du bleu de méthylène ; les variations selon les régimes » (*C. R. Soc. Biol.*, 29 oct. 1921).
- SCHULMANN (E.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — « Dosage du bleu de méthylène en circulation dans le sang » (*C. R. Soc. Biol.*, 15 juill. 1922, LXXXVII, 519).
- SCHULMANN (E.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — « Le bleu de méthylène utilisé comme test des réductions organiques. Recherches sur sa circulation et son élimination » (*Presse Méd.*, 20 juin 1923, n° 49).
- SCHULMANN (E.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — « Recherches sur la circulation, l'élimination rénale et la réduction du bleu de méthylène » (*Arch. Mal. des reins et org. génit. urin.* 1^{er} déc. 1923, I, fasc. V, p. 586).
- SNAPPER (J.) et GRÜNBAUM (A.). — « Ueber die β -Oxydation in der Niere » (*Biochemische Zeitschrift*, 1924, CL, H. 1/2).
- STAPP (W.). — « Excrétion de pigments urinaires dans certaines maladies des reins » (*Münch. med. Woch.*, 65, 560-563).
- STEGLITZ (E.-J.). — « Histologic Hydrogen-ion studies of the kidney » (*Archiv. of intern. Medicine*, avril 1924, XXXIII, 483).
- THOMPSON (J.-W.) et VÖETGLIN. — « Glutathione content of normal animals » (*Journ. of Biol. chem.*, 1926, LXX, 793).
- VALLOT (J.). — « L'héliothérapie et la réduction des tissus animaux » (*Soc. de Pathol. comp.*, 13 déc. 1921).
- VOISIN (J.) et HAUSER (G.). — « Remarques sur l'élimination du bleu de méthylène » (*Gaz. Hebdom.*, 27 mai ; *Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp.*, 18 juin 1897).
- WEILL (A.). — Thèse de médecine, Paris 1913.
- WEISS (M.). — « L'excrétion d'un chromogène à l'état normal et pathologique » (*Biochem. Z.*, 1923, CXXXIV, pp. 567-88).

- WIDAL (F.). — « Les fonctions rénales dans les états urémiques » (*Soc. méd. Hôp.*, 2 févr. 1900).
- WOFF (RENÉ). — « L'importance des processus d'oxydoréduction en biologie et la notion du rH » (*Presse méd.*, 26 sept. 1928, n° 77, p. 1225).
- WURMSER (R.). — « Sur le potentiel d'oxydation cellulaire et les phénomènes d'oxydoréduction (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. XCIII, pp. 1478-1479).
- WURMSER (R.). — *Les oxydations en biologie d'après Hopkins* (Publications A. Chahine, Paris, 1927, fasc. 6, pp. 1-54).

4. — FONCTIONS D'HYDROLYSE

- AMBARDE et VAUCHER. — « Elimination d'amylase par le rein » (*Scalpel*, 1923, LXXVI, pp. 837-841).
- ASHBY (J.-S.). — « An insulin-like substance in the kidney, spleen, an skeleton muscles » (*Amer. Journ. Physiol.*, 1923, LXVII, pp. 77-82).
- DETERING (F.). — « Utilisation du glucose par le rein de grenouille en survie » (*Arch. ges. Physiol.*, 1926, CCXIV, pp. 744-56).
- GÉRARD (E.). — « Sur le dédoublement des glucosides par l'extrait aqueux d'organes animaux » (*C. R. Soc. Biol.*, 26 janv. 1901, p. 99).
- GÉRARD (E.). — « Action biochimique de l'extrait de rein lavé sur certains composés organiques » (*C. R. Acad. Sciences*, 1902, CXXXIV, p. 1248).
- GROLLMANN (A.). — « The combination of phenol red and proteins » (*Journ. Biol. chem.*, 1925, t. LXIV, p. 141).
- HAMBURGER (H.-J.) et BRINKMAN (R.). — « The conduct of the kidneys towards some isomeric sugars » (*Proc. Sect. Sc. Acad.*, Amsterdam, t. XXI, p. 548).
- HAMBURGER (H.-J.) et BRINKMANN (R.). — « Action des reins sur les sucres isomériques » (*Kön. Acad. von Wetensch.*, 1918, XXVIII).
- IRVING (J.-T.). — « Glucose metabolism of kidney tissue *in vitro* » (*Biochem. Journ.*, 1927, XXI, pp. 880-886).
- IRVING (J.-T.). — « The glucose metabolism of kidney tissue *in vitro*. II. » (*Biochem. Journ.*, 1928, XXII, pp. 964-967).
- LEVINS (V.-T.) et GIANELLI (S.-A.). — « Lipase rénale » (*Journ. Biol. chem.*, 1921, t. XXXIV-XXXV, p. 46).
- MAURIAC (PIERRE) et SERVANTIE (L.). — « Recherches sur le pouvoir glycolytique des organes » (Réunion biologique de Bordeaux, 1922, *C. R. Soc. Biol.*, LXXXVI, p. 552).
- NOYES (H.-M.) et FALK (K.-G.). — « Studies on enzyme action. XXIX. Comparative lipase actions of different rabbit tissues » (*Journ. Biol. chem.*, 1925, LXII, pp. 687-695).
- MILLOT (J.). — « Elimination physiologique des graisses par le rein chez les carnivores » (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, XCVII, pp. 74-76).
- MILLOT (J.). — « Sur une fonction d'élimination des graisses par le rein chez les mammifères carnassiers » (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, XCVII, p. 1474).
- NEUBERG (CARL) et BEHRENS (MARTIN). — « La libération diastasique du sucrose contenu dans les sels de l'acide sucro-phosphorique » (*Biochem. Zeit.*, 1926, CLXX, pp. 254-264).
- PIERRET (ROBERT). — *La Lipurie*, thèse de Lyon.

- POLACK (E.). — « La présence de lipases spécifiques d'organes dans le sérum et leur signification dans le diagnostic des maladies du foie » (Rapport 13^e Congr. de Méd. des pays du Nord, Copenhague, 1927, *Acta Medica Scandinavica*).
- RONA (P.) et HAAS (H.-E.). — « Effet de la quinine et de l'atoxyl sur la lipase rénale » (*Bioch. Zeit.*, 1923, CXXXI, pp. 222-235).
- RONA (P.) et LANITZKI (A.). — « Méthode pour la détermination des lipases dans les tissus et liquides de l'organisme » (*Biochem. Zeit.*, 1924, CLII, pp. 504-522).
- ROGER (H.) et BINET (LÉON). — « Le pouvoir lipolytique (lipodiérèse) du sang artériel et du sang veineux » (*C. R. Soc. Biol.*, 28 janv. 1922, p. 203).
- ROGER (H.) et BINET (LÉON). — « Le métabolisme des graisses ; lipopexie et lipodiérèse pulmonaires » (*Presse Méd.*, 1^{er} avril 1922, n^o 26).
- ROGER (H.), BINET (LÉON) et FABRE (RENÉ). — « De l'action des divers tissus sur les graisses *in vitro* » (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVI, pp. 377-379).
- STEINBERG (S.-J.). — « Assimilation du levulose (*Pfluger's Arch. f. ges. Physiol.*, 1927, CCXVII, pp. 686-695).
- TSCHEBOKAROW (M.-N.) et MALKIN (S.-J.). — « Les lipases des surrénales ; leurs propriétés à l'égard de poisons et au point de vue clinique » (*Klinisch. Wochens.*, 30 juill. 1927, VI).
- VAN CREVELD (S.) et VAN DARM (M^{lle} E.). — « L'influence exercée par des extraits pancréatiques alcooliques (insuline) sur la façon dont les reins se comportent vis-à-vis du glucose » (*Arch. néerl. de Physiol.*, 1925, X, pp. 323-239).
- VERNE (JEAN). — « Démonstration histochimiques de la formation de corps à fonctions aldéhydiques aux dépens des enclaves graisseuses et lipidiques » (*C. R. Soc. Biol.*, 23 juin 1928).
- WELZ (A.). — « Métabolisme des hydrates de carbone dans le rein » (*Arch. für exper. pathol. und pharmakol.*, Leipzig, 1926, CXV, pp. 232-243).

5. FONCTIONS DE DESTRUCTION DES CORPS CÉTONIQUES

- SNAPPER (J.). — « Non excretory functions of the kidney (*Proceed. of the staff meetings of the Mayo Clinic*, 14 déc. 1927, vol. II, n^o 50, p. 300).
- SNAPPER (J.) et GRÜNBAUM. — « Ueber die Methodik der β -Oxybuttersäurebestimmung in Leber und Muskeln » (*Biochem. Zeit.*, 1926, CLXXV, 4/6).
- SNAPPER (J.), GRÜNBAUM (A.) et NEUBERG (J.). — « Ueber die Rolle der Niere bei dem Abban der β -Oxybuttersäure » (*Bioch. Zeit.*, 1926, CLXVII, H. 1/3).
- SNAPPER (S.) et GRÜNBAUM (A.). — « Ueber dem Abban der β -Oxybuttersäure in der Leber » (*Biochem. Zeit.*, 1927, CLXXXI, H. 4/6).
- SNAPPER (J.) et GRÜNBAUM (A.). — « Ueber dem Abban der Diacetsäure bei der Leberdurchströmung » (*Biochem. Zeit.*, 1927, CLXXX, H. 4/6).
- SNAPPER (J.) et GRÜNBAUM (A.). — « Ueber den Abban der Diacetsäure in der Niere¹⁾ » (*Biochem. Zeit.*, 1927, CLXXXV, H. 1/3).
- SNAPPER (J.) et GRÜNBAUM (A.). — « Ueber den Abban von Diacetsäure und β -Oxybuttersäure in den Muskeln » (*Biochem. Zeit.*, 1928, CCI, H. 4/6).
- SNAPPER (J.), GRÜNBAUM (A.) et MENDES DE LEON (CH.). — « Ueber den Abban von Diacetsäure und β -Oxybuttersäure in den Organen des phlorrhizinazidotischen Hundes » (*Biochem. Zeit.*, 1928, CCI, H. 4/6).

V. — ROLE PHYSIOLOGIQUE GÉNÉRAL DES FONCTIONS INTERNES.

- ADOLPH (E.-F.). — « The chemical sensitive ness of the kidneys » (*Amer. Journ. Physiol.*, 1925, LXXIV, pp. 93-110).
- ADDIS (T.-B.-A.), MEYERS and BAYER (L.). — « The rate of phosphate excretion by the kidney » (*Amer. Journ. of Physiol.*, 1925, t. LXXII, p. 125).
- ALLAN, FRANK (M.), DICKSON (B.-R.) et MARKOWITZ (J.). — « The relationship of phosphate et carbohydrate metabolism. II. The effect of adrenalin and phlorizin on the excretion of phosphate » (*Amer Journ. Physiol.*, 1^{er} oct. 1924, pp. 333-343).
- AMBARD (L.) et SCHMID. — « Formation de l'ammoniaque par le rein » (*C. R. Soc. Biol.*, 10 mars 1922).
- AMBARD (L.) et SCHMID (F.). — « Du mécanisme de la neutralisation des acides sécrétés par les reins » (*C. R. Soc. Biol.*, 1922, LXXXVI, pp. 844-846).
- AMBARD (L.) et SCHMIDT (F.). — « De la formation de l'ammoniaque urinaire au niveau des reins » (*Arch. Mal. des reins et des org. gén.-urin.*, 2 oct. 1922, pp. 196-221).
- AMBARD (L.) et SCHMID (F.). — « Du rôle de l'acidose dans la pathogénie des symptômes urémiques » (*Presse Méd.*, 14 mars 1928, p. 342).
- AMBARD (L.), SCHMID (F.) et ARNOVLÉVITCH (M.). — « Du mécanisme régulateur de la réserve alcaline » (*Soc. méd. Hôp. Paris*, 28 janv. 1927, I, p. 75).
- AMBARD (L.) et SCHMID (F.). — *La réserve alcaline*, 1 vol. Paris, Doin, édit., 1929.
- AMBARD (L.), SCHMID (F.) et ARNOVLÉVITCH (M.). — « Remarques sur les deux formes typiques de rétentions chlorées » (*Soc. méd. Hôp. Paris*, 1927, I, p. 84).
- AMBARD, SCHMID et ARNOVLÉVITCH. — « Influence des sels neutres sur la charge acide de certaines substances » (*Bull. Soc. de chimie biolog.*, 1927, t. IX).
- BARCROFT (J.) and STRAUB (H.). — « The secretion of urine » (*Journ. Physiol.*, 1910-1911, t. XLI, p. 145).
- BECKMANN. — « Acide-base equilibrium in experimental kidney diseases » (*Zeit. ges. exp. med.*, 1922, XXIX, pp. 579-657).
- BÉNARD (HENRI), LENORMAND (J.), et MERKLEN (F.-P.). — « Hyperchlorhydrie globulaire, hyperchlorhydrie bulbaire et acidose rénale » (*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 11 fév. 1929, 3^e série, XLV, n° 4, p. 208).
- BÉTHOUX (L.) et MOUNIER (P.). — « L'acido-ammoniurie. Le coefficient acido-ammoniurique et le taux des acides organiques urinaires. Application à l'étude de l'acidose et de l'alcalose » (*Arch. des Mal. de l'appareil digestif et des Mal. de la nutrition*, janv. 1929, t. XIX, n° 1, pp. 67-90).
- BIGWOOD (E.-J.). — « Le rôle de la sécrétion rénale de l'ammoniaque dans le mécanisme de la régulation de l'équilibre physico-chimique » (*Bruxelles Médical*, 1^{er} nov. 1923, n° 1, pp. 2-13).
- BIGWOOD. — « L'équilibre acido-base du sang » (*Ann. de Méd.*, 1925, n° 2).
- BLUM (L.) et VAN CAULAERT. — « La rétention chlorurée sèche dans les néphrites interstitielles » (*Soc. méd. Hôp. Paris*, juin 1925, I, pp. 972 et 981); — « La rétention chlorurée sèche dans les néphrites aiguës » (*Ibid.*, p. 986).
- BLUM (L.) et VAN CAULAERT. — « La rétention chlorurée sèche chez les urinaires » (*Soc. méd. Hôp. Paris*, juill. 1925, II, p. 1065); — « La rétention chlorurée psychopigène dans la néphrite épithéliale » (*Ibid.*, p. 1067); — « Le mécanisme de la rétention chlorurée sèche » (*Ibid.*, p. 1175).

- BLUM (L.) et DELAVILLE (M.). — « Recherches sur le mécanisme de l'acidose chez les urinaires » (*Acad. des Sciences*, 14 avril 1925).
- BOCK (J.) and IVERSEN (P.). — « The phosphate excretion in the urine during water diuresis and purine diuresis » (*Det. Kgl. Danske Vidensk. Selskab. Biol. Meddelelser*, 1921, t. III, p. 8).
- BONNET. — *Contribution à l'exploration des fonctions acidiques du rein*, thèse de Montpellier, 1925.
- BRAIN (R.-T.) et KAY (H.-D.). — « Kidney phosphatase. II. The enzyme in disease. » (*Biochem. Journ.*, 1927, XXI, p. 1104).
- BRAIN (R.-T.), KAY (H.-D.) et MARSHALL (P.-G.). — « Observations on phosphates in blood and on the urinary excretion of phosphates » (*Biochem. Journ.*, 1928, XXII, 628).
- BRODIE (T.-G.) and CULLIS (W.). — « On the secretion of urine » (*Journ. Physiol.*, 1906, t. XXXIV, p. 224).
- BRULL (LUCIEN). — « Chloralose et sécrétion urinaire » (*C. R. Soc. Biol.*, 25 juin 1927, XCVII, p. 735).
- BRULL (L.). — « L'excrétion des phosphates par le rein et sa régulation » (*Arch. intern. de Physiol.*, 1928, XXX, pp. 1-69).
- BRULL (L.) et EICHHOLTZ (F.). — « Secretion of inorganic phosphate by the kidney. II. Influence of the pituitary gland and of the wall of the third ventricle » (*Process. Roy. Soc., London*, 1926, IC, B, pp. 70-91).
- CARNOT (P.), GLÉBARD (R.) et GRUZEVSKA (M^{me}). — « Colorations vitales, indices de la concentration ionique des organes » (*C. R. Soc. Biol.*, 21 mars 1925).
- CARR (A.-D.). — « The effect of water diuresis on the elimination of certain urinary constituents » (*Journ. exper. therap.*, 1921, t. XVIII, p. 221).
- CHABANIER, LOBO-ONELL, LEBERT et LALU. — « Considérations sur l'acidose dite rénale » (*C. R. Acad. Méd.*, 9 oct. 1928).
- CHACE et MYERS. — « Acidosis in nephritis » (*Journ. Amer. Med. Ass.*, 6 mars 1920, p. 641).
- CHAUSSIN (Jules). — « L'antagonisme des concentrations entre les principales substances dissoutes dans l'urine de l'homme et des herbivores » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, t. XVIII, n° 5, p. 895).
- CHAUSSIN (J.). — *Antagonisme de concentration entre les principales substances dissoutes dans l'urine de l'homme*, thèse Faculté des Sciences, Paris, 1920.
- CHEVALLIER (P.). — « Sur le fonctionnement du rein » (*Paris Méd.*, 14 avril 1928, p. 338).
- CORDIER et DELORE. — « Etude d'une néphrite azotémique mortelle, de sa réserve alcaline et de son coma avec respiration de Küssmaul » (*Soc. méd. Hôp. Paris*, 1925, t. II, p. 1165).
- CUSHNY (A.-R.). — « On diuresis and the permeability of the renal cells » (*Journ. Physiol.*, 1901-1902, t. XXVII, p. 429).
- CUSHNY (A.-R.). — « On the secretion of acid by the kidney » (*Journ. Physiol.*, 1904, t. XXXI, p. 188).
- DAUTREBANDE. — *L'acidose*, rapport au 18^e Congrès français de Méd., juill. 1925.
- DAVIES (H.-W.), HALDANE (J.-B.-S.) et PESKETT (G.-L.). — « Excrétion des chlorures et bicarbonates par le rein humain » (*Journ. Physiol.*, 1922, t. 56, pp. 269-274).
- DELORE (P.). — « La réserve alcaline » (*Presse Méd.*, n° 4, 14 janv. 1925, p. 52).
- DELORE. — « L'acidose dans les néphrites urémigènes » (*Arch. Mal. reins et org. génit.-urin.*, 1^{er} avril 1925, p. 178).
- Fonctions internes du rein.*

- DELORE. — « De l'alcalinité et de l'acidité des milieux biologiques. Concentration en ions hydrogène. Equilibre acido-basique du sang. Réserve alcaline. Alcalose et acidose » (*Journ. de Méd. de Lyon*, 5 juin 1925).
- DELORE. — « Acidose rénale et acidose diabétique » (*Journ. de Méd. de Lyon*, 5 nov. et 5 déc. 1925).
- DELORE. — « Acidose diabétique et acidose rénale » (*Presse Méd.*, 14 janv. 1925).
- DENIS (W.). — « The selective action of the kidney as regard the excretion of inorganic salts » (*Journ. Biol. chem.*, 1923, LV, pp. 171-181).
- DESGREZ, BIERRY et RATHERY. — « Equilibre acide-base et état d'acidose » (*C. R. Ac. des Sciences*, 10 juillet 1922).
- EICHHOLTZ (F.), ROBISON (ROBERT) et BRULL (L.). — « Hydrolysis of phosphoric esters by the kidney *in vivo* » (*Proc. Roy. Soc.*, London, 1925, B. XCIX, pp. 91-106).
- EICHHOLTZ (F.) and STARLING (E.-H.). — « The action of inorganic salts on the secretion of the isolated kidney » (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1925, t. XCVIII, p. 93).
- FEARON (WILLIAM-ROBERT). — « The biochemistry of urea » (*Physiol. Reviews*, juin 1926, vol. VI, n° 3).
- FRÉJAVILLE. — *Contributions à l'étude de l'acidose au cours des néphrites urémiques*, thèse de médecine, Lyon, 1925.
- GAUTRELET (JEAN), et GRAVELLAT (H.). — « Action des injections concentrées sous-cutanées de bleu de méthylène sur l'élimination urinaire chez le lapin » (*C. R. Soc. Biol.*, 1906, I, p. 550).
- GOIFFON (R.). — « Recherches sur l'acidité urinaire. Un système clinique d'investigation » (*Arch. des Malad. de l'app. digest. et des Malad. de la nutrition*, oct. 1927, t. XVII, n° 8, pp. 856-892).
- GOIFFON (R.). — « Alcalose et diathèse alcaline » (*Presse Méd.*, 1^{er} déc. 1928, n° 96, p. 1529).
- GOIFFON et NEPVEUX (F.). — « La titration des acides organiques dans l'urine » (*C. R. Soc. Biol. Paris*, LXXXVI, p. 1132).
- GROLLMANN (A.). — « Ultrafiltration through collodion membranes » (*Journ. gén. Physiol.*, 1926).
- HALDANE, KELLAS et KENNAWAY. — « Experiments on the regulation of the blood's alkalinity » (*Journ. Physiol.*, 1919, LIII, pp. 181; et 1920, LIV, p. 32).
- HAMBURGER. — Ueber den einfluss der Athmung auf die Permeabilität der Blutkörperchen » (*Zeits. für Biol.*, 1891, t. 28, pp. 405-417).
- HAMBURGER. — « Anionenwanderung in serum und Blut unter dem Einfluss von CO_2 saure und Alkali » (*Biochem. Zeits.*, 1918, t. 86, pp. 309-324).
- HARVARD (R.-E.) and KEAY (G.-A.). — « Note on the excretion of phosphat during water diuresis » (*Biochem. Journ.*, 1926, t. XX, p. 99).
- HASSELBACH (K.-A.). — « Ammoniak als physiologischer Neutralitäts regulator » (*Biochem. Zeit.*, 1916, LXXIV, p. 18).
- HASSELBACH. — « Die reduzierte und die regulierte des Wasserstoffzahl des Blutes » (*Biochem. Zeit.*, 1916, LXXIV, p. 56).
- HASSELBACH. — « Die Berechnung der Wasserstoff zahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die sauerstoff bindung des sauerstoff bindung des Blutes, als Funktion des Wasserstoff zahl » (*Biochem. Zeit.*, 1917, t. 78, pp. 112-114).
- HENDERSON. — « Physiological regulation of the acide, base balance and some related fonctions, volume n° 5 » (*Physiol. Review's*, avril 1925, n° 2, pp. 131-161).

- HENDRIX (B.-M.), and BODANSKY (M.). — « The relation of acidosis and hyperglycemia to the excretion of acids, bases and sugar in uranium nephritis » (*Journ. Biol. chem.*, 1924, t. LX, p. 657).
- HENDRIX (BYRON-M.) et CALVIN (DEA-B.). — « The loss of bases in diuresis and its effect upon the alkali reserve of the blood » (*Journ. Biol. ch.*, août 1925, LXV, pp. 197-214).
- HENDRIX (BYRON-M.) et SANDERS (JASON-P.). — « The effect of injections of sodium phosphates and sodium hippurates upon the excretion of acid and ammoniac by the kidney » (*Journ. Biol. chem.*, déc. 1923, LVIII, pp. 503-513).
- HUBBARD (ROGER-S.). — « The excretion of ammonia and nitrogen » (*Journ. Biol. chem.*, janv. 1924, LVIII, pp. 711-719).
- HUBBARD (ROGER-S.) et MUNFORD (SAMUEL-A.). — « The excretion of acid and ammonia » (*Journ. Biol. ch.*, 1922, LIX, pp. 465-479).
- JEAN (MILÉ S.). — *Contribution à l'influence de la fonction ammonio-productrice du rein sur le rapport de l'azote formol à l'azote hypobromite*, thèse de médecine de Montpellier, 1926.
- JEANBRAU (M.) et CRISTOL (P.). — « De l'épreuve de l'ammoniurie provoquée dans l'étude des fonctions rénales » (*Congrès Assoc. franç. Urologie*, oct. 1924).
- KAHANE (ERNEST). — « Extrait des procès-verbaux des séances de la Soc. de chimie biologique (Sur une communication de M. Raffin, 5 juin 1928) » (*Bull. Soc. chim. biol.*, juillet-août 1928, X, p. 852).
- KLEITMANN (NATHANIEL). — « Studies on the physiology of sleep. III. The effect of muscular activity, rest and sleep on the urinary excretion of phosphorus » (*Amer. J. Physiol.*, 1^{er} oct. 1925, LXXIV, 225-237).
- LABBÉ (MARCEL). — « L'acidité des urines à l'état physiologique » (*Presse Méd.*, 23 août 1905, n° 67, p. 531).
- LABBÉ (MARCEL). — « Le syndrome d'acidose » (*Journ. de Méd. et de Chir. pratique*, 10 sept. 1920).
- LABBÉ (M.) et BITH. — « Acidoses graves en dehors du diabète » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 mai 1922).
- LABBÉ (M.) et NEPVEUX (F.). — *L'Acidose, rapport au 18^e Congrès de Médecine française*, 1925, p. 125).
- LABBÉ (MARCEL) et NEPVEUX (F.-L.). — « Acidose et alcalose, 1 vol., Paris, Masson, 1928.
- LABBÉ (M.), NEPVEUX et FORSANS. — « Etude sur la pathogénie de l'acidose » (*Ann. de Méd.*, 1924, n° 5).
- LABBÉ (M.), NEPVEUX et SELIGMAN. — « Etude clinique et biologique d'un cas d'urémie avec acidose gazeuse » (*Soc. méd. Hôp. Paris*, 15 juillet 1927).
- LABBÉ (M.) et VIALLE. — *Métabolisme de l'eau*, Paris, Masson, édit., 1928.
- LAUDAT. — « Etude des méthodes récentes de dosage du sodium et de leur application à la biologie » (*Bull. Soc. chimie biologique*, juin 1928).
- LEMATTE (L.). — « Dosage volumétrique de l'acide phosphorique. Application à l'étude de l'acidité urinaire phosphatique » (*Bull. de l'Associat. des Docteurs en Pharm.*, 2^e série, n° 2, mars 1926, p. 50).
- LEMATTE (L.). — « Rapport entre la diététique et les éliminations urinaires » (*Bull. et mém. Soc. Méd. de Paris*, n° 5, 11 mars 1927, p. 173).
- LEMATTE (L.). — « Extrait des procès-verbaux des séances de la Soc. de chimie biologique (à propos d'une communication de R. Raffin, 5 juin 1928) » (*Bull. Soc. chim. biol.*, juillet-août 1928, p. 852).

- LENORMAND (JACQUES). — *Contribution à l'étude de l'acidose rénale*. (Travail de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu; professeur Paul Carnot). Thèse de médecine, Paris, A. Legrand, édit., 1929.
- LESCŒUR (L.) et NOQUET (Mlle). — « Relations entre les métaux alcalino-terreux et l'acidité urinaire » (*C. R. Soc. Biol.*, 24 nov. 1923).
- LÉPER (M.). — « L'oxalémie et l'oxalurie » (*Rapport XIII^e Congrès de Méd. franç.*, Paris, 1912).
- LUMIÈRE (A.) et SORS (M.). — Effets de l'introduction des bases et des acides dans l'organisme. Variations de l'indice pH » (*L'Avenir médical*, 1925, p. 106).
- MARSHALL (E.-K) junior. — « The secretion of urine » (*Physiol. Review's* juin 1926, vol. VI, n° 3).
- MERKLEN (P.), CHAUMERLIAC, GUILLAUME (J.) et ACHARD (Mlle). — « Recherche sur l'état physico-chimique du sérum sanguin au cours des néphrites » (*Presse méd.*, 15 sept. 1928, p. 1169).
- NASH (T.-P.) junior et BENEDICT (S.-R.). — « The ammonia content of the Blood and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism » (*Journ. Biol. chem.*, 2 oct. 1921, t. 48, pp. 463-489).
- NOLL (A.). — « Die Exkretion » (*Winterstein's Hand. der Vergleich Physiol.*, 1924, II, p. 760).
- OLIVIER. — *De la fonction ammonio-sécrétoire du rein. Etude d'une épreuve nouvelle d'exploration rénale en chirurgie urinaire. L'ammoniurie provoquée*, thèse de médecine, Montpellier, 1923.
- PARNAS et HELLER. — Ueber den Ammoniak gehalt und über die Ammoniakbildung im Blute » (*Biochem. Zeit.*, 1924, t. 152, n° 1-2, pp. 1-29).
- PETRÉN (K.) et ODIN (M.). — *L'Acidose, troisième rapport au 18^e Congrès de Médecine française*, 1925, p. 190).
- POLONOWSKI. — « Extrait des procès-verbaux des séances de la Société de chimie biologique (sur une communication de Rafflin, 5 juin 1928) » (*Bull. Soc. chim. biol.*, 1928, X, p. 854).
- POLONOWSKI (M.) et BOULANGER (P.). — « Ammoniaque et acidité réelle de l'urine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, pp. 522-524).
- POLONOWSKI (M.) et BOULANGER (P.). — « Influence du régime sur les rapports de l'élimination ammoniacale et du pH urinaire » (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, p. 963).
- POLONOWSKI (M.) et BOULANGER (P.). — « Influence de l'espacement des prises d'urine sur la constante d'Hasselbach » (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, 1427-1428).
- POLONOWSKI (M.), BOULANGER (P.) et WARENBERG (H.). — « L'élimination ammoniacale au cours de l'acalose provoquée » (*C. R. Soc. de Biol.*, 1929, C, pp. 267-269).
- POLONOWSKI (M.) et BOULANGER (P.). — « La valeur du coefficient ammoniacal en clinique. » (*Presse Méd.*, 25 mars 1919, n° 24, p. 387).
- QUAGLIARIELLO (G.). — Equilibrio fru basi e acidi nell' organismo » (*Arch. Sc biol.*, mai 1925, VII, pp. 236-250).
- RAFFLIN (R.). — « L'ammoniaque et l'acidité urinaire chez les normaux » (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCII, pp. 1361-1363).
- RAFFLIN (R.). — « Relation entre l'ammoniaque et l'acidité urinaire » (*Bull. Soc. chimie biol.*, avril 1926, VIII, n° 4, p. 352).
- RAFFLIN (R.). — « Excrétion de l'azote urinaire » (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, XCIV, pp. 584-586).

- RAFFLIN (R.). — « I. Ammoniaque et acidité réelle de l'urine » ; — « II. Influence de l'acalose sur les éliminations urinaires d'azote et d'ammoniaque » (*Soc. Biol.*, 10 mars 1928).
- RAFFLIN (R.). — « Les éliminations urinaires d'ammoniaque et d'azote. Etude de quelques constantes urinaires » (*Bull. Soc. chimie biolog.*, février 1929, XI, p. 179).
- RAMOS (SOLANO) et FOX (L.-GARCIA). — « Rôle de l'eau dans le maintien de l'équilibre acidobasique du sang » (*Journ. Phys. path. gén.*, 1926, XXIV, p. 231).
- RAPER-MANCHESTER (H.-S.). — « Acid base regulation by the Kidney » (*Physiol. abstracts*, mai 1928, p. 98).
- RATHERY (F.). — « L'Acidose rénale » (*Société de Pathologie comparée*, 1926).
- RATHERY et RUDOLF. — « Néphrite chronique, réserve alcaline, chlorures sanguin et plasmatique » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 nov. 1928).
- RATHERY, TROEMÉ et MARIE (JULIEN). — « L'acidose dans les néphrites » (*Presse Méd.*, 23 juillet 1927).
- ROSENBERG et HELLFORS (A.). — « Le mécanisme de la régulation acide-base chez l'individu sain et en cas de troubles fonctionnels du rein » (*Klinic. Wochens.*, 1^{er} févr., VII, n° 1).
- SALVESEN (HAROLD-A.). — « Les modifications des électrolytes du sérum dans les maladies d'origine rénale, en particulier dans leurs rapports avec la cause de l'acidose rénale » (*Acta med. Scand.*, 1928, vol. 59, fasc. 2, p. 128).
- SCHMITT (F.-O.) et WHITE (H.-L.). — « The Phosphate content of renal capsular fluid in necturus » (*Ann. Journ. Physiol.*, 1938, LXXXIV, 401).
- VAN SLYKE (D.-D.), LINDER (G.-C.), HILLER (A.), LEITER (L.) et MAC INTOSH (J.-F.). — « The excretion of ammonia and titratable acid in nephritis » (*Journ Clin. Invest.*, 1926, II, pp. 255-288).
- SNAPPER (J.). — « Le métabolisme intermédiaire du rein » (*Wiener med Wochenschr.*, 1926, LXXVI, pp. 50-51).
- STIEGLITZ (E.-J.). — « Mechanism of renal secretion » (*Amer. Journ. Anat.*, 1921, t. XXIX, p. 1).
- STIEGLITZ (E.-J.). — « Alkalies and renal injury » (*Arch. Intern. med.*, 1928, XLI, pp. 10-17).
- TAUBENHAUS (M.) et STERNBERG (O.). — « Etudes sur le taux de l'ammoniaque dans le sang humain dans certaines conditions pathologiques » (*Wiener Arch. inn. Med.*, 1926, 13, pp. 89-92).
- UNDERHILL (S.-W.-F.). — « II. The relative concentration ratios of urea, creatinin, inorganic phosphate and uric acid » (*Brit. Journ. exper. path.*, juin 1923, IV, pp 117-126).
- WEILL (M.-P.) et GUILLAUMIN (CH.-O.). — « L'acidose des néphrites » (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 nov. 1923, p. 1539).
- WEILL (M.-P.). — « L'Acidose » (*Monde Méd.*, 1924).
- WHITE (H.-L.) and SCHMITT (F.-O.). — « Observations on Kidney function in necturus maculosus. Tome LXII » (*Science*, 1925, p. 334).
- WIGGLESWORTH (V.-B.) and WOODROFF (C.-E.). — « The relation between the phosphate in blood and urine » (*Proc. Roy. Soc. B.*, 1923, t. XCV, p. 558).

VI. — LA RÉGULATION DES FONCTIONS INTERNES

- ADOLPHE (E.-F.). — « Sensibilité chimique des reins » (*Ann. Journ. physiol.*, 1925, t. 72, pp. 186-87).
- AMBARD et REJA. — *L'innervation rénale* (II^e Congrès de la Soc. intern. d'Urologie, Rome, avril 1924, *Gaz. des Hôpit.*, 24 mai 1924, p. 693).
- ASHER (L.). — « Die innervation der Niere » (*Deutsch. Med. Wochens.*, 1915, t. XLI, p. 1000).
- ASHER (L.) and PEARCE (R.-G.). — « Die sekretorische innervation der Tiere » (*Zeit. f. Biol.*, 1914, t. LXIII, p. 83).
- BELLIDO (J.-M.). — « Estudios experimentales sobre las condiciones y el caracter de la inervacion renal » (*Trab. de la Soc. Biol.*, Barcelona, 1917, p. 304).
- BERKLEY (H.-J.). — « The intrinsic nerves of the Kidney a histological study » (*Johns Hopkins Hosp. Bull.* 1893, t. IV, p. 1).
- CONDORELLI. — « Recherches morphologiques sur l'influence des nerfs sur la sécrétion rénale » (*Arch. di Patologia e Clinica medica*, juill. 1927, VI, fasc. 3).
- DEDERER (C.). — « Autotransplant of the left Kidney to the neck with right nephrectomy in the dog » (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1918, t. LXX, p. 6).
- DESGREZ (A.) et ADLER (J.). — « Contribution à l'étude de la dyscrasie acide (acide chlorhydrique), note présentée par M. Bouchard » (*C. R. Ac. des Sciences*, 16 nov. 1903, CXXXVII, p. 818, et *Bull. Soc. Biol.*, 1903, LV, p. 1323).
- ELLINGER (PH.). — « Ueber den einfluss der Nervendurchschneidung auf die Wasser und salzausscheidung durch die Niere » (*Arch. f. Exper. Path. u. Pharm.*, 1921, t. XC, p. 77).
- ELLINGER (PH.) and HIRT (A.). — « Zur Funktion der Nierenerven » (*Arch. f. Exper. Path. u. Pharm.*, 1925, t. CVI, p. 135).
- GLASER (F.). — « Influence of the nervous system upon kidney secretion » (*Klin. Wochschr.*, 1926, V, pp. 1601-1603).
- HARA (J.). — Ueber die Innervation der Niere mit Hilfe des Vergleichs der Harnabsonderung der normalen und entnervten Niere am unverschnitten Tier » (*Zeit. f. Biol.*, 1922, t. LXXV, p. 179).
- JOST (W.). — « Die sympathetische Innervation der Niere » (*Zeit. f. Biol.*, 1914, t. LXIV, p. 441).
- JUNGMANN (P.) and MEYER (E.). — « Experimentelle untersuchungen über die Abhängigkeit der Nierenfunktion von Nervensystem » (*Archiv. f. Exper. Path. u. Pharm.*, 1913, t. LXXIII, p. 49).
- KICHI KAWA (W.). — « Fortgesetzte Untersuchungen über den Einfluss den Nierenerven auf die zusammensetzung des Harns » (*Biochem. Zeit.*, 1925, t. CLXVI, p. 362).
- LÖBENHOFFER (W.). — « Funktionsprüfungen an transplantierten Nieren » (*Mittheil. a. d. Grenze. d. Med. u. Chir.*, 1913, t. XXVI, p. 197).
- MANGINI (MARIO). — « Pharmacology of kidney nerver. Effect of pilocarpine and atropine upon sugar excretion by the isolated kidney of the frog » (*Arch. expl. Path. Pharm.*, 1926, CXIV, pp. 275-287).
- MARSHALL. — « II. A comparaisou of the changes caused by unilateral splanchnotomy with those caused by unilateral compression of the renal artery » (*Amer. Journ. of Physiol.*, 1919, XLIX, pp. 317-325).

- MARSHALL (E.-K.), KOLLS (J.-R. et A.-C.). — « Studies on the nervous control of the kidney in relation to diuresis and urinary secretion. I. The effect of unilateral excision of the adrenal, section of the splanchnic nerve and section of the renal nerves on the secretion of the kidney » (*Amer. Journ. of Physiol.*, 1919, VLIV, pp. 302-316).
- MAUERHOFER (F.). — « Die sekretorische Innervation der Niere » (*Zeit. f. Biol.*, 1917, t. LXVIII, p. 31).
- NAKAGAWA (CHUJIRO). — « Studien über die Harnsekretion » (*Arch. ges. Phys.*, 1923, CCI, pp. 402-415).
- PEARCE (R.-G.) and CARTER (E.-P.). — « The influence of the vagus nerve on the gaseous metabolism of the kidney » (*Amer. Journ. Physiol.*, 1915, t. XXXVIII, p. 350).
- PICO (O.-M.). — « Influence des nerfs rénaux sur le seuil de la glycose » (*C. R. Soc. Biol.*, 1923, t. LXXIX, p. 1115).
- QUINBY (W.-C.). — « Function of the kidney when deprived of its nerves » (*Journ. exper. Med.*, 1916, t. XXIII, p. 535).
- QUINBY (W.-C.). — « The action of diuretics on the denervated kidney » (*Amer. Journ. Physiol.*, 1917, t. XLII, p. 593).
- RHODE (E.) and ELLINGER (P.). — « Ueber die Funktion der Nierenerven » (*Zentralblatt. f. Physiol.*, 1913, t. XXVII, p. 12).
- ROGER (H.). — « Recherches expérimentales sur le pouvoir réducteur des tissus » (*Revue de Médecine*, 1921, n° 1, p. 1).
- SMIRNOW (A.-E.). — « Ueber die Nervenendigungen in den Nieren des Säugtier » (*Anat. Anz.*, 1901, t. XIX, p. 347).
- TOURNADE et HERMANN. — « Sur l'innervation vaso-constrictive des reins par les splanchniques » (*Soc. Biol.*, 13 mars 1926).
- YOSHIMURA (R.). — « On the change of the constituents of the urine after section of the renal nerve » (*Tohoku Journ. Exper. Med.*, 1920, t. I, p. 113).

VII. — LE ROLE DES FONCTIONS INTERNES DU REIN EN PATHOLOGIE

- ACHARD (CH.). — *Troubles des échanges nutritifs*, Paris, Masson, édit., 1928.
- ALBARAN (J.) et BERNARD (LÉON). — « Etude sur les cytotoxines rénales » (*Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, 1903, p. 13).
- ASCOLI and FIGARI. — « Ueber nephrolysine » (*Berlin. Klin. Wochens.*, 1902, pp. 361 et 634).
- BARD (L.). — « De la signification physiologique et du mécanisme pathogénique de l'hypertension artérielle d'origine rénale » (*Presse Méd.*, 11 août 1928, n° 64, p. 1010).
- BIERRY. — « Sérium néphrotoxique » (*C. R. Acad. Sciences*, mai 1901) ; — « Recherches sur les néphrotoxines » (*C. R. Soc. Biol.*, 4 avril 1913).
- BRAIN (R.-T.) et KAY (H.-D.). — « A new test of renal function » (*Quart. J. Med.*, 1929, XXII, pp. 203-216).
- CARNOT (P.) et RATHERY (F.). — « Effets diurétiques des humeurs au cours des crises polyuriques » (*C. R. Soc. Biol.*, 1923, LXXXIX, p. 495).
- CASTAIGNE (J.). — *Maladies des reins. Méthodes générales de diagnostic et de thérapeutique*, A. Poinat, édit., 1918).

- DAUZER (C.-S.), BRODY (J.-G.) et MILLS (A.). — « On the existence of a Pressor substance in the Blood of Clinical Cases of Hypertension » (*Proc. Soc. exp. biol. et méd.*, 1926, 23, pp. 454-457).
- DESCHAMPS (P.-N.). — « L'hypertension artérielle d'origine rénale » (*Pratique Méd. franç.*, nov. 1926, p. 488).
- DUTOIT (A.). — « Ergebnisse der Ziegenmieren serumtherapie. (*Korrespondenzbl. f. schweizer Ärzte*, 1911, n° 29).
- EICHLER (F.). — « Ueber die adrenalinähnliche Wirkung des serums nephrektomisierter und Nierenkranker » (*Berlin, Klin. Wochens.*, 1907).
- FIESSINGER (M.) et GUILLAUMIN (CH.-O.). — « L'exploration fonctionnelle du foie par l'étude des rapports azotés urinaires. Le coefficient ammoniacal corrigé » (*Journ. med. franç.*, sept. 1927, XVI, p. 369).
- KAUFMANN (M.). — « Organotherapie der Nephritis » (*Fortschritte der Medizin*, pp. 633-665).
- LEMATTE (L.). — *L'opothérapie du praticien*, A. Maloine et fils, édit., 1923.
- LIAN (C.) et FINAT (A.). — *L'hypertension artérielle*, Paris, Flammarion, édit., 1924.
- LIGNEROLLES. — *Des injections de sérum de la veine rénale dans le traitement de l'urémie*, thèse de Lyon, 1898.
- MAC NIDER. — « The influence of a distarbance in the acid-base equilibrium of the blood on renal function and pathology » (*Journ. metabolic research.*, 1923, III, pp. 512-537).
- PASTEUR-VALLERY-RADOT. — Art. « Maladies des reins » (*Précis de pathol. méd.*, t. IV, Masson, édit., Paris).
- PEARCE (R.-M.). — « An experimental study of nephrotoxines » (*Univ. Penns. Med. Bull.*, 1903, 16, p. 217) ; — « An experimental study of the influence of kidney extracts and of the serum of animal with renal lesions, upon the blood pressure » (*Journ. of exper. medic.*, 1903, n° 11, p. 430).
- PEARCE (R.-M.). — « Cancering the depressor substance of dogs urines and its disappearance in certain forms of experimental nephritis » (*Journ. of exper. medic.*, 1910, n° 12, p. 128).
- RATHERY (F.) et CASTAIGNE (J.). — « Néphrectomie, ligature unilatérale de l'artère rénale, de l'uretère ou du pédicule, lésions du rein opposé » (*C. R. Soc. Biol.*, 21 déc. 1901).
- RATHERY (FRANCIS), et CASTAIGNE (J.). — « Ligature unilatérale de l'artère rénale, de l'uretère ou du pédicule. Accidents consécutifs » (*C. R. Soc. Biol.*, 21 déc. 1901).
- RATHERY (F.) et CASTAIGNE (J.). — « Lésions des reins produites par injection d'émulsion rénale ou de sérum néphrotoxique » (*C. R. Soc. Biol.*, 17 mai 1902).
- RATHERY (F.) et CASTAIGNE (J.). — « Toxicité de la substance rénale et néphrotoxine » (*Presse Méd.*, 13 août 1902, n° 65).
- RATHERY (F.) et CASTAIGNE (J.). — « Néphrites primitivement unilatérales et lésions consécutives de l'autre rein » (*Semaine méd.*, 20 août 1902).
- RATHERY (F.) et CASTAIGNE (J.). — « Lésions expérimentales du rein » (*Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, sept. 1902).
- RATHERY (F.) et CASTAIGNE (J.). — « Néphrites chroniques bilatérales consécutives à des lésions traumatiques d'un seul rein » (*Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 26 déc. 1902).
- RATHERY (F.), TROCMÉ et MARIE (J.). — « Acidose dans les néphrites » (*Presse méd.*, 23 juill. 1927, p. 921).

- RENAUT (J.). — « Pouvoir sécrétoire et signification glandulaire des épithéliums des tubes contournés du rein et valeur thérapeutique de leurs pré-produits solubles dans l'eau » (*Acad. de Méd.*, 22 déc. 1903).
- RENZI (DE). — « Action néphrotoxique et hémolytique du rein » (*Sem. méd.*, p. 351).
- SNAPPER (J.). — « Non excretory functions of the kidney » (*Proceed. of the staff meetings of the Mayo Clinic*, 14 déc. 1927, vol. II, n° 50, p. 300).
- SNAPPER (J.). — « Niere und coma diabeticum » (*Medizin. Klin.*, 1927, n° 24).
- SNAPPER (J.). — « The rôle of the kidney in non-renal disorders » (*Proceed. of the royal Soc. of med.*, 25 avril 1928).
- SNAPPER (J.) et GRÜNBAUM (A.). — « Destruction de l'acide diacétique dans le rein » (*Biochem. Zeit.*, 1927, CLXXXV, pp. 223-228).
- SNAPPE (J.), GRÜNBAUM (A.) et NENBERG (J.). — « Rôle du rein dans la décomposition de l'acide β -hydroxybutyrique » (*Biochem. Zeit.*, 1926, CLXVII, pp. 100-106).
- TEISSIER (J.). — « Nouvelles recherches sur la sérothérapie des néphrites » (*C. R. Acad. Méd.*, 6 oct. 1908, LX, p. 188).
-

TABLE DES MATIÈRES

I. — AVANT-PROPOS	IX
II. — HISTORIQUE ET EXPOSÉ DU PLAN	5
III. — MÉTHODES D'ÉTUDE DES FONCTIONS INTERNES DU REIN	169
IV. — LES PRINCIPALES FONCTIONS INTERNES DU REIN	171
V. — RÔLE PHYSIOLOGIQUE DES FONCTIONS INTERNES DU REIN ...	273
VI. — RÉGULATION DES FONCTIONS INTERNES DU REIN	301
VII. — RÔLE DES FONCTIONS INTERNES DU REIN EN PATHOLOGIE	307
VIII. — CONCLUSIONS	319
IX. — BIBLIOGRAPHIE	325

NIORT. — IMP. TH. MARTIN
